

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ANDROGEL 16,2 mg/g, gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een gram gel bevat 16,2 mg testosteron. Een pompdosering geeft 1,25 g gel met daarin 20,25 mg testosteron.

Hulpstof met bekend effect: Ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel

Transparante of enigszins ondoorschijnende kleurloze gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ANDROGEL 16,2 mg is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als testosteronvervangingstherapie bij hypogonadisme bij de man, veroorzaakt door een tekort aan testosteron dat door klinische gegevens en biochemisch onderzoek is bevestigd (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassen en oudere mannen

De aanbevolen hoeveelheid is tweemaal indrukken van de gelpomp (*overeenkomend met 40,5 mg testosteron*), één maal daags aan te brengen op ongeveer hetzelfde tijdstip, bij voorkeur 's ochtends. De dagelijkse dosis moet door de arts worden aangepast afhankelijk van de klinische of laboratoriumrespons van de individuele patiënt, waarbij per dag niet meer dan viermaal indrukken van de pomp of 81 mg gel mag worden gebruikt. Aanpassen van de dosering wordt bereikt door het verhogen van de dosis via het eenmaal extra indrukken van de gelpomp.

De dosering moet worden getitreerd op basis van de serumtestosteronwaarde die 's morgens voor aanbrenge van de dosis is gemeten. Bij gebruik van dit medicijn wordt gewoonlijk op de tweede dag van behandeling een steady-state testosteronspiegel in bloed bereikt. Om te kunnen beoordelen of de dosis testosteron moet worden aangepast, moet de testosteronspiegel in bloed 's morgens worden bepaald voordat het product wordt aangebracht en nadat de steady-state is bereikt. De testosteronspiegel in bloed moet periodiek worden gecontroleerd. De dosis kan mogelijk worden verlaagd als de testosteronspiegel in bloed tot boven het gewenste niveau stijgt. Bij een lage bloedspiegel mag de dosis stapsgewijs worden verhoogd, tot aan een dagelijkse toediening van 81 mg testosterongel per dag (viermaal indrukken van de gelpomp).

De therapie moet worden gestaakt als de testosteronspiegel in bloed bij de laagste dagelijkse dosis van 20,25 mg (1,25 g gel, gelijk aan eenmaal indrukken van de pomp) consistent boven het normale bereik

komt of als het niet mogelijk blijkt om met de hoogste dosis van 81 mg een testosteronspiegel in bloed binnen het normale bereik te bereiken (5 g gel, gelijk aan vier maal indrukken van de gelpomp).

Patiënten die lijden aan ernstige nier- of leverinsufficiëntie

Zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit medicijn bij jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor transdermaal gebruik

De gel moet door de patiënt zelf worden aangebracht, op een schone, droge en gezonde huid, op de rechter en linker bovenarm en schouder.

De gel moet voorzichtig als dunne laag op de huid worden verspreid. Het is niet nodig om de gel in de huid te wrijven. De gel moet tenminste 3-5 minuten drogen voordat de patiënt zich mag aankleden. Was na het aanbrengen de handen met water en zeep, en bedek de aanbrengplaats(en) met kleding nadat de gel is opgedroogd. Was de aanbrengplaats grondig met water en zeep voorafgaand aan elke situatie waarbij huid-op-huid-contact tussen de aanbrengplaats en een andere persoon wordt verwacht. Zie voor meer informatie over wassen na het aanbrengen van de gel rubriek 4.4 (subrubriek Potentieel voor onbedoelde overdracht van testosteron).

De gel mag niet op de geslachtsdelen worden aangebracht, daar het hoge gehalte aan alcohol lokaal irritatie kan veroorzaken.

Voor het verkrijgen van de eerste volledige dosis is het noodzakelijk dat de pomp van de flacon eerst volledig wordt gevuld. Houd hiervoor de flacon rechtop en druk de pomp driemaal langzaam en volledig in. De gel die na dit driemaal indrukken wordt afgegeven dient zorgvuldig weggegooid te worden. Alleen voorafgaand aan de eerste dosis is het noodzakelijk om de pomp te vullen.

Druk na de vulprocedure de pomp eenmaal volledig in voor het leveren van 1,25 g van dit medicijn in de palm van de hand en breng het daarna aan op de bovenarmen en schouders.

4.3 Contra-indicaties

Dit medicijn is gecontra-indiceerd:

- bij prostaatkanker of mammacarcinoom of verdenking hierop
- bij overgevoeligheid voor testosteron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit medicijn mag alleen worden gebruikt wanneer hypogonadisme (hyper- en hypogonadotrofisch) is aangetoond en wanneer andere etiologieën die aan de symptomen ten grondslag kunnen liggen zijn uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart. Het testosterontekort moet duidelijk zijn aangetoond aan de hand van klinische kenmerken (regressie van de secundaire seksuele kenmerken, verandering in de lichaamsbouw, asthenie, afname van het libido, erectiele disfunctie, enz.) en moet zijn bevestigd door twee aparte bepalingen van de testosteronspiegel in bloed. Op dit moment bestaat er geen consensus over leeftijdsspecifieke referentiewaarden voor testosteron. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de fysiologische testosteronspiegel in bloed met het klimmen der jaren afneemt.

Vanwege de variabiliteit tussen laboratoria moeten alle bepalingen van de testosteronspiegel in hetzelfde laboratorium worden uitgevoerd.

Voorafgaand aan behandeling met testosteron dient elke patiënt grondig te worden onderzocht zodat het risico van reeds bestaande prostaatkanker wordt uitgesloten. Bij patiënten die testosterontherapie ondergaan moet volgens de aanbevolen methoden minimaal eens per jaar, en bij oudere patiënten en bij patiënten met een verhoogd risico (patiënten met klinische en familiale risicofactoren) tweemaal per jaar een zorgvuldige en regelmatige controle van de prostaatklier en de borst worden verricht (digitaal rectaal onderzoek en bepaling in serum van het prostaatspecifiek antigeen (PSA)).

Androgenen kunnen de progressie van subklinische prostaatkanker en goedaardige prostaathyperplasie versnellen.

Dit medicijn moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij kankerpatiënten met een verhoogd risico op hypercalciëmie (en geassocieerde hypercalciurie) als gevolg van botmetastasen. Bij deze patiënten wordt het regelmatig controleren van de serumcalciumspiegel aanbevolen.

Bij patiënten met ernstig hartfalen en ernstige lever- of nierinsufficiëntie of met een ischemische ziekte kan behandeling met testosteron ernstige complicaties veroorzaken die worden gekenmerkt door oedeem met of zonder decompensatio cordis. In dat geval dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt..

Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken, daarom moet dit medicijn met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij mannen met hypertensie.

Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij trombofiliepatiënten of risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), aangezien er post-marketing meldingen zijn geweest van trombotische voorvallen (zoals diepveneuze trombose, longembolie, oculaire trombose) bij deze patiënten tijdens testosteron therapie. Bij trombofiliepatiënten zijn gevallen van VTE gemeld, zelfs onder behandeling met antistollingsmiddelen. Daarom moet voortzetting van de testosteronbehandeling na een eerste trombotische gebeurtenis zorgvuldig worden geëvalueerd. Als de behandeling voortgezet wordt, moeten aanvullende maatregelen worden genomen om het individuele risico op VTE te minimaliseren. De testosteronspiegel moet bij aanvang van de behandeling en gedurende de behandeling met regelmatige intervallen worden gecontroleerd. Clinici moeten de dosering individueel zodanig aanpassen dat de eugonadale testosteronspiegel wordt onderhouden.

Bij patiënten die een langetermijn-behandeling met androgenen ondergaan, moeten de volgende laboratoriumwaarden periodiek worden gecontroleerd: hemoglobine en hematocriet (om polycytemie te ontdekken), leverfunctietests en lipidenprofiel. Er is bij patiënten ouder dan 65 jaar slechts beperkt ervaring opgedaan met betrekking tot de veiligheid en de werkzaamheid van het gebruik van dit medicijn. Op dit moment bestaat er geen consensus over leeftijdsspecifieke referentiewaarden voor testosteron. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de fysiologische testosteronspiegel in het bloed met het klimmen der jaren afneemt.

Dit medicijn moet met de benodigde voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie en migraine, daar deze aandoeningen kunnen verergeren.

In de literatuur zijn risico's gerapporteerd over een toename van slaapapneu bij hypogonadale proefpersonen die met testosteronesters werden behandeld, met name bij proefpersonen met risicofactoren als obesitas en chronische respiratoire ziekte.

Bij patiënten die met androgenen worden behandeld kan de insulinegevoeligheid toenemen en hierdoor kan het noodzakelijk zijn de dosering van een antidiabeticum te verlagen (zie rubriek 4.5)

Bij patiënten die behandeld worden met androgenen wordt aanbevolen om van de bloedsuikerspiegel en HbA1c blijvend te controleren.

Bepaalde klinische verschijnselen: prikkelbaarheid, nervositeit, gewichtstoename en langdurige of frequente erecties kunnen duiden op een overmatige blootstelling aan androgenen, waardoor de dosering moet worden aangepast.

Als de patiënt een ernstige reactie op de toedieningsplaats ontwikkelt, moet de behandeling worden heroverwogen en indien nodig worden gestaakt.

Bij hoge doses exogene androgenen kan de spermatogenese worden onderdrukt door remming, via terugkoppeling, van het hypofysaire follikelstimulerend hormoon (FSH), wat zou kunnen leiden tot negatieve effecten op de semenparameters waaronder het aantal spermatozoa.

Bij patiënten die voor hypogonadisme met androgenen worden behandeld ontwikkelt zich soms gynaecomastie en af en toe houdt dit aan.

Vanwege de mogelijke viriliserende effecten mag dit medicijn niet bij vrouwen worden gebruikt.

Atleten moet erop gewezen worden dat dit gepatenteerde medicijn een werkzaam bestanddeel (testosteron) bevat dat een positief resultaat kan geven in doping-controle testen.

Potentieel voor onbedoelde overdracht van testosteron

Testosteron kan op andere personen worden overgebracht door direct huid-op-huid-contact, wat bij herhaald contact kan resulteren in verhoogde serumtestosteronwaarden en in mogelijke ongewenste effecten (bv. groei van gezichtshaar en/of lichaamshaar, verlaging van de stem, onregelmatigheden in de menstruatiecyclus en vergroting van de geslachtsorganen bij kinderen) (onbedoelde androgenisatie). Indien virilisatie optreedt, moet de testosterontherapie onmiddellijk worden gestaakt tot de oorzaak is vastgesteld.

De arts moet de patiënt zorgvuldig informeren over het risico van testosteronoverdracht, bijvoorbeeld gedurende direct lichaamscontact tussen individuen waaronder kinderen en over de veiligheidsinstructies (zie hieronder).

Bij het voorschrijven dient de behandelend arts extra aandacht te schenken aan de rubriek in de SPC “Potentieel voor overdracht van testosteron” aan patiënten met een groot risico op het niet kunnen opvolgen van deze instructies.

Daarom worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen:

Voor de patiënt:

- was de handen met water en zeep na het aanbrengen van de gel
- bedek het behandelde gebied met een kledingstuk (zoals een shirt met lange mouwen) nadat de gel is opgedroogd
- was het behandelde gebied voordat zich een situatie voordoet waarin huidcontact wordt verwacht

Voor mensen die niet met dit medicijn worden behandeld:

- als er onbedoeld contact met *dit medicijn* heeft plaatsgevonden, dient de bewuste persoon het betreffende huidoppervlak zo snel mogelijk te wassen met water en zeep
- meld de ontwikkeling van symptomen van overmatige blootstelling aan androgeen, zoals acne of haargroeiveranderingen

Patiënten dienen tenminste 1 uur na het aanbrengen van dit medicijn te wachten met douchen of een bad nemen.

Zwangere vrouwen moeten elk contact vermijden met gebieden die met dit medicijn zijn behandeld. In geval van zwangerschap van de partner moet de patiënt extra zorgvuldig zijn met de voorzorgsmaatregelen voor gebruik die hierboven zijn beschreven (zie ook rubriek 4.6).

Dit geneesmiddel bevat 0,9 g alcohol (ethanol) in elke dosis van 1,25 g gel.
Het kan een branderig gevoel op een beschadigde huid veroorzaken.
Dit product is ontvlambaar tot het droog is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Door wijzigingen in de antistollende werking (toename van het effect van een orale anticoagulans door modificatie van de leversynthese van de stollingsfactor en competitieve inhibitie van de plasmaproteïnebinding) wordt betere controle van protrombinetijd en INR (international normalized ratio) aanbevolen. Bij patiënten die orale anticoagulantia gebruiken, is een zorgvuldige controle noodzakelijk, met name bij aanvang en bij staken van de behandeling met androgenen.

Corticosteroïden

De gelijktijdige toediening van testosteron en ACTH of corticosteroïden kan het risico op oedeemontwikkeling vergroten. Daarom moeten deze medicijnen met de benodigde voorzichtigheid worden toegediend, met name bij patiënten met een hart-, nier- of leverziekte.

Laboratoriumtesten

Interacties met laboratoriumtests: androgenen kunnen het gehalte aan thyroxine-bindend globuline verlagen, hetgeen leidt tot een lagere serumconcentratie van T₄ en een hogere harsopname van T₃ en T₄. Het gehalte aan vrij schildklierhormoon blijft echter onveranderd en er is geen klinisch bewijs voor schildklierinsufficiëntie.

Diabetesmedicatie

Bij gebruik van androgenen zijn wijzigingen in de insulinegevoeligheid, de glucosetolerantie, de glykemische controle, de bloedsuikerspiegel en de geglycosyleerde hemoglobinespiegels gemeld. Bij diabetespatiënten kan een dosis reductie van het antidiabeticum noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Applicatie van zonnebrandmiddel of lotion vermindert de werkzaamheid niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

De spermatogenese kan door het gebruik van Androgel 16,2 mg/g reversibel worden onderdrukt.

Zwangerschap

Dit medicijn is uitsluitend bestemd voor gebruik door mannen.

Het gebruik van dit medicijn is niet geïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, vanwege de mogelijk viriliserende effecten op de foetus.

Zwangere vrouwen moeten elk contact vermijden met de plaatsen waarop dit medicijn is aangebracht (zie rubriek 4.4). Als er toch contact plaatsvindt, dan moet het contactgebied zo snel mogelijk met water en zeep worden gewassen.

Borstvoeding

Dit medicijn is niet geïndiceerd voor vrouwen die borstvoeding geven

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dit medicijn heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest werden gezien bij dit medicijn op basis van de aanbevolen dosering, waren psychiatrische aandoeningen en huidreacties op de aanbrenghaars

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Gegevens uit klinisch onderzoek

De tabel hieronder toont de bijwerkingen die zijn gemeld in een 182 dagen durende, dubbelblinde periode van het klinisch fase-III-onderzoek met ANDROGEL 16,2 mg/g en deze kwamen vaker voor in de groep die met ANDROGEL 16,2 mg/g werd behandeld (n=234) dan in de placebogroep (n=40).

Bijwerkingen zijn ingedeeld in categorieën van frequentie volgens de volgende definitie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); frequentie onbekend (kan niet worden vastgesteld met de beschikbare data)

Tabel 1 Frequentie van de bijwerkingen gemeld in het fase-III-onderzoek met ANDROGEL 16,2 mg/g

MedDRA Systeemorgaanklasse	Voorkeurstermen	
	Vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)
Psychische stoornissen	Emotionele symptomen* (stemmingswisselingen, affectieve stoornis, boosheid, agressie, ongeduld, slapeloosheid, abnormale dromen, hoger libido)	
Bloedvataandoeningen		Maligne hypertensie, roodheid in het gezicht, flebitis
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree, opgezette buik, pijn in de mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huidreacties* (acne, alopecia, droge huid, huidlaesies, contactdermatitis, wijzigingen in de haarkleur, huiduitslag, overgevoeligheid op de aanbrenghaars, pruritus op de aanbrenghaars)	

MedDRA Systeemorgaanklasse	Voorkeurstermen	
	Vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Gynaecomastie, tepelstoornis, pijn in de testikels, erectietoename
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pitting oedeem
Onderzoeken	PSA verhoogd, hematocriet of hemoglobine verhoogd	

* Bijwerkingen gegroepeerd

Vanwege de alcohol in dit product kan bij frequente applicatie op de huid irritatie en droogheid van de huid ontstaan.

Post marketing ervaring

De volgende tabel bevat bijwerkingen waargenomen gedurende gebruik na goedkeuring van dit geneesmiddel in aanvulling op andere bekende bijwerkingen gerapporteerd in de literatuur na een orale, parenterale of transdermale behandeling met testosteron:

Bijwerkingen zijn ingedeeld in categorieën van frequentie volgens de volgende definitie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) frequentie onbekend (kan niet worden vastgesteld met de beschikbare data)

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingen – Voorkeurstermen			
	Frequentie onbekend (kan niet worden vastgesteld met de beschikbare gegevens)	vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	zelden ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)	zeer zelden ($< 1/10.000$)
Neoplasmat a, benigne, maligne en niet- gespecificee rd (inclusief cysten en poliepen)	Prostaatanker (gegevens over prostaatankerrisico in relatie tot testosterongebruik zijn niet eenduidig)		Hepatische neoplasmat	
Voedings- en stofwisselin gsstoornisse n	Gewichtstoename, elektrolytenstoornis en (retentie van natrium, chloor, kalium, calcium, anorganisch fosfaat en water) bij behandeling met hoge doses en/of gedurende lange tijd			
Psychiatrisc he stoornissen	Zenuwachtigheid, depressie, vijandigheid			

Ademhalingssysteem, borstkas en mediastinum aandoeningen	Slaapapneu			
Lever- en gelaandoeningen				Geelzucht
Huid- en onderhuidsaandoeningen	Acne, seborroe, haaruitval			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen	Spiërkrampen			
Nier- en urinewegaandoeningen	Urinewegobstructie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Veranderde libido, frequentere erecties; behandeling met hoge doses testosteron veroorzaakt gewoonlijk een reversibele onderbreking of vermindering van de spermatogenese waardoor de teelballen kleiner worden; prostaatafwijkingen		Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsproblemen	Toediening van testosteron in hoge doses of gedurende lange tijd veroorzaakt af en toe waterretentie en oedeem; er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Het product bevat alcohol. Frequente applicatie op de huid kan daarom irritatie en een droge huid veroorzaken.			
Onderzoek		Verhoogde hematocriet, verhoogde hemoglobine, toegenomen		Afwijkingen in leverfunctietesten

		aantal rode bloedcellen		
--	--	----------------------------	--	--

Melden van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het medicijn vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het medicijn voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie -
Eurostation II – Victor Hortaplein, 40/40 – B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be – Email : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Serumtestosteronspiegels moet worden vastgesteld als klinische tekenen en symptomen indicatief voor verhoogde blootstelling aan androgeen zijn waargenomen. Roodheid op plaats van toediening is ook gemeld in meldingen van overdosering met dit geneesmiddel.

Behandeling

De behandeling van overdosering bestaat uit het direct wassen van het gebied dat behandeld is en het stoppen met de behandeling op advies van de arts.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Androgenen ATC-code: G03B A03.

Endogene androgenen, testosteron, uitgescheiden door de testikels, en het belangrijkste metaboliet DHT, zijn verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de buitenste en binnenste geslachtsorganen en voor het handhaven van de secundaire geslachtskenmerken (stimulatie van de haargroei, lager worden van de stem, ontwikkeling van het libido). Androgenen hebben ook invloed op het eiwitmetabolisme, op de ontwikkeling van de skeletspieren en de verdeling van het lichaamsvet, ze verminderen de excretie in urine van stikstof, natrium, kalium, chloride, fosfaten en water.

Testosteron vermindert de hypofysaire secretie van gonadotrofinen.

De effecten van testosteron in sommige doelorganen doen zich voor na de perifere conversie van testosteron naar oestradiol, dat dan bindt aan de oestrogenreceptoren in de nucleus van de doelcel, bv. de hypofyse, vet, hersenen, bot en de Leydig-cellen van de testikels.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De percutane absorptie van testosteron ligt na toediening van dit medicijn tussen 1% en 8,5%.

Na percutane absorptie verspreidt het testosteron zich in de systemische circulatie en biedt tijdens de 24-uurs-cyclus relatief constante concentraties.

De serumconcentratie van testosteron neemt vanaf het eerste uur na aanbrengen toe, vanaf de tweede dag wordt steady-state bereikt. De dagelijkse schommelingen in de testosteronspiegel hebben dan ook dezelfde amplitude als de schommelingen die tijdens het 24-uursritme van het endogene testosteron worden waargenomen. Dankzij de percutane route worden de pieken in het bloed vermeden die wel

optreden bij distributie na injectie. Er worden geen suprafysiologische leverconcentraties van het steroïd geproduceerd die wel bij orale androgeentherapie optreden.

De toediening van 5 g van dit medicijn produceert in plasma een gemiddelde stijging van de testosteronspiegel van ongeveer 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l).

Na het staken van de behandeling start de daling van de testosteronspiegel ongeveer 24 uur na de laatste toediening. De testosteronspiegel keert ongeveer 72 tot 96 uur na de laatste toediening terug naar de uitgangswaarde.

De belangrijkste actieve metabolieten van testosteron zijn dihydrotestosteron en oestradiol.

Testosteron wordt voornamelijk uitgescheiden in urine in de vorm van geconjugeerde metabolieten van testosteron, en een kleine hoeveelheid wordt ongewijzigd uitgescheiden via de feces.

In het dubbelblinde fase-III-onderzoek had aan het eind van een behandelperiode van 112 dagen, waarin de dosis van dit medicijn kon worden getitreerd op basis van de totale testosteronconcentratie, 81,6% (BI 75,1-87,0%) van de mannen een totale testosteronwaarde binnen het normale bereik voor eugonadale jonge mannen (300-1000 ng/dl). Bij patiënten die dagelijks een dosis van dit medicijn gebruikten, was de gemiddelde (\pm SD) dagelijkse testosteronconcentratie op dag 112 (C_{av}) 561 (\pm 259) ng/dl, de gemiddelde C_{max} was 845 (\pm 480) ng/dl en de gemiddelde C_{min} was 334 (\pm 155) ng/dl. Op dag 182 (dubbelblinde periode) waren de corresponderende concentraties C_{av} 536 (\pm 236) ng/dl, gemiddelde C_{max} 810 (\pm 497) ng/dl en gemiddelde C_{min} 330 (\pm 147) ng/dl.

In het fase-III-onderzoek met open label had aan het eind van een behandelperiode van 264 dagen, waarin de dosis van dit medicijn kon worden getitreerd op basis van de totale testosteronconcentratie, 77% (BI 69,8-83,2%) van de mannen een totale testosteronwaarde binnen het normale bereik voor eugonadale jonge mannen (300-1000 ng/dl).

Bij patiënten die dagelijks een dosis van dit medicijn gebruikten, was de gemiddelde (\pm SD) dagelijkse testosteronconcentratie op dag 266 (C_{av}) 459 (\pm 218) ng/dl, de gemiddelde C_{max} was 689 (\pm 414) ng/dl en de gemiddelde C_{min} was 305 (\pm 121) ng/dl. Op dag 364 (verlengde periode met open label) waren de corresponderende concentraties C_{av} 454 (\pm 193) ng/dl, gemiddelde C_{max} 698 (\pm 382) ng/dl en gemiddelde C_{min} 302 (\pm 126) ng/dl.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met behulp van het omgekeerde mutatiemodel (Ames-test) of met CHO-cellen (ovariumcellen van Chinese hamsters) is van testosteron aangetoond dat het *in vitro* niet-mutageen is. Tijdens onderzoek bij proefdieren bleek dat er een verband bestond tussen de behandeling met androgenen en bepaalde soorten kanker. Uit experimenteel onderzoek bij ratten bleek een verhoogde incidentie van prostaatkanker na behandeling met testosteron.

Van de geslachtshormonen is bekend dat ze de ontwikkeling van bepaalde tumoren die worden veroorzaakt door bekende carcinogene middelen vergemakkelijken. Het belang van deze bevindingen en het werkelijke risico voor de mens is onbekend.

Van de toediening van exogeen testosteron is gemeld dat het de spermatogenese bij ratten, honden en niet-humane primaten onderdrukt, wat reversibel was bij staken van de behandeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carbomeer 980
Isopropylmyristaat
Ethanol 96%

natriumhydroxide
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vraagt geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met meerdere doses (bestaande uit een beker van polypropyleen met een met LDPE beklede verpakking), uitgerust met een maatpomp; de verpakking bevat 88 g gel en levert minimaal 60 doses.

Verpakkingsgrootten:

1 verpakking per doos.

Verkrijgbaar in dozen met 1, 2, 3 of 6 verpakkingen

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Besins Healthcare
Avenue Louise 287
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 489351

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 maart 2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum herziening tekst:
Datum van goedkeuring : 02/2021