

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Andriol Testocaps, 40 mg capsules.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 40,0 mg testosteronundecanoaat, wat overeenkomt met 25,3 mg testosteron.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Zonnegeel FCF (E110) en propyleenglycolmonolauraat.

Elke capsule bevat 117,2 mg propyleenglycolmonolauraat. Dit komt overeen met 34,5 mg (0,5 mg/kg) propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, zacht.

Zachte ovale glanzende capsule, transparant oranje van kleur met de opdruk ORG DV3 en met een gele olieachtige vulling.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Testosteronsuppletie therapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

In het algemeen dient de dosering te worden vastgesteld aan de hand van de reactie van de individuele patiënt.

##### *Volwassenen (inclusief ouderen)*

Gewoonlijk is de aanvangsdosering 120-160 mg per dag gedurende 2-3 weken. De daaropvolgende onderhoudsdosering van 40-120 mg per dag dient gebaseerd te zijn op het klinische effect dat gedurende de eerste weken van de behandeling is bereikt.

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Andriol Testocaps zijn bij kinderen en adolescenten niet vastgesteld. Prepuberale kinderen die worden behandeld met Andriol Testocaps moeten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 4.4).

##### Wijze van toediening

Om een goede opname te verzekeren, *moeten* de capsules bij de maaltijd worden ingenomen en, zo nodig met wat vloeistof, zonder te kauwen worden doorgeslikt. Bij voorkeur moet de helft van de dagelijkse dosis 's morgens en de andere helft 's avonds worden ingenomen. Bij een oneven aantal capsules moet het grootste aantal 's morgens worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Prostaatacarcinoom of mammacarcinoom of verdenking daarvan.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Medisch onderzoek

De testosteronspiegel moet bij aanvang van de behandeling en met regelmatige intervallen tijdens de behandeling worden gemonitord. Artsen moeten de dosering op individuele basis aanpassen om ervoor te zorgen dat eugonadale testosteronspiegels worden onderhouden.

Artsen moeten overwegen de patiënten voor het begin van de testosteronbehandeling, ieder kwartaal gedurende de eerste twaalf maanden van de therapie en daarna jaarlijks, te onderzoeken op de volgende parameters:

- digitaal rectaal onderzoek (rectaal toucher) van de prostaat en beoordeling van het PSA om benigne prostaathyperplasie en subklinische prostaatkanker uit te sluiten (zie rubriek 4.3).
- hematocriet- en hemoglobinegehalte om polycytemie uit te sluiten.

Bij patiënten met langdurige androgeentherapie moeten de volgende laboratoriumparameters ook regelmatig worden gecontroleerd: hemoglobine en hematocriet, leverfunctietesten en het lipidenprofiel.

#### Aandoeningen waarbij extra toezicht is vereist:

Patiënten, met name ouderen, met de volgende aandoeningen moeten onderzocht worden:

- **Specifieke tumortypen** - Patiënten met mammacarcinoom, hypernefroom, longcarcinoom en botmetastasen kunnen hypercalciëmie ontwikkelen, hetzij spontaan (hypercalciëmie ten gevolge van maligniteit) of tijdens een behandeling met androgenen/anabole steroïden. Aanbevolen wordt om bij deze patiënten de serumcalciumspiegel regelmatig te controleren. Bij hypercalciëmie dient de behandeling te worden stopgezet. De hypercalciëmie moet eerst passend worden behandeld en de behandeling met androgenen mag pas worden voortgezet na herstel van de normale calciumspiegels.
- **Hart-, nier- of leveraandoeningen** - Bij patiënten die lijden aan ernstige hart-, lever- of nierinsufficiëntie of een ischemische hartziekte kan behandeling met testosteron ernstige complicaties veroorzaken die gekenmerkt worden door oedeem met of zonder congestief hartfalen. In een dergelijk geval moet de behandeling onmiddellijk gestopt worden. In verband met het risico op verergering of herhaling moeten patiënten worden gecontroleerd na een myocardinfarct, bij cardiale, hepatische of renale insufficiëntie, hypertensie, epilepsie of migraine. Bij verergering of herhaling van de aandoening moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.  
Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken en Andriol Testocaps moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij mannen met hypertensie.
- Bij langdurige toepassing wordt het aanbevolen de leverfunctie te controleren.
- **Prostaathypertrofie** - Bij goedaardige prostaathypertrofie kunnen de prostaatismeklachten toenemen.
- **Diabetes mellitus** - Androgenen in het algemeen en Andriol Testocaps kunnen bij diabetespatiënten de glucosetolerantie verhogen (zie rubriek 4.5).
- **Antistollingstherapie** - Androgenen in het algemeen en Andriol Testocaps kunnen de werking van anticoagulantia van het coumarinetype versterken (zie rubriek 4.5).
- **Stollingsstoornissen** – Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombofilie of risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE). Er zijn immers postmarketingonderzoeken en -meldingen van trombose (bijvoorbeeld diep-veneuze trombose, longembolie of oculaire trombose) bij deze patiënten tijdens een testosterontherapie. Bij

patiënten met trombofilie zijn gevallen van VTE gemeld, zelfs tijdens behandeling met anticoagulantia. Daarom moet het voortzetten van de testosteronbehandeling na een eerste trombotisch voorval zorgvuldig worden geëvalueerd. In het geval dat de behandeling voortgezet wordt, moeten aanvullende maatregelen worden genomen om het individuele risico op VTE te minimaliseren.

- **Slaapapneu** - Er is onvoldoende bewijs voor een aanbeveling voor wat betreft de veiligheid van het gebruik van testosteronesters bij mannen met slaapapneu. Goede klinische beoordeling en voorzichtigheid zijn geboden bij patiënten met risicofactoren zoals obesitas of chronische longziekten.

#### Bijwerkingen

Als er androgeen-gerelateerde bijwerkingen optreden (zie rubriek 4.8) dient de testosteronbehandeling te worden gestopt en na beëindiging van de klachten te worden hervat met een lagere dosis.

#### Misbruik en verslaving

Misbruik van testosteron komt voor. Meestal bij doseringen die hoger zijn dan aanbevolen voor de goedgekeurde indicatie(s) en in combinatie met andere anabole androgene steroïden. Misbruik van testosteron en andere anabole androgene steroïden kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder cardiovasculaire (in sommige gevallen met fatale afloop), lever- en/of psychiatrische aandoeningen. Testosteronmisbruik kan leiden tot verslaving en ontweningsverschijnselen bij significante dosisreductie of abrupte stopzetting van het gebruik. Het misbruik van testosteron en andere anabole androgene steroïden heeft ernstige gezondheidsrisico's en moet ontmoedigd worden.

#### Hulpstoffen

Andriol Testocaps bevat zonnegeel FCF (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

#### Pediatrische patiënten

Bij prepuberale jongens dient de behandeling onder zorgvuldige begeleiding te geschieden, omdat androgenen in het algemeen en Andriol Testocaps in hoge doseringen de sluiting van epifysairschijven en de geslachtelijke ontwikkeling kunnen versnellen.

#### Ouderen:

Er is beperkte ervaring met de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Andriol Testocaps bij patiënten ouder dan 65 jaar. Momenteel is er geen consensus over de leeftijdspecifieke testosteronreferentiewaarden. Er moet echter rekening worden gehouden met het feit dat fysiologische testosteronspiegels in serum lager zijn naarmate de leeftijd toeneemt.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Enzyminducerende stoffen kunnen testosteronspiegels verlagen en enzymremmende stoffen kunnen testosteronspiegels verhogen. Daarom kan aanpassing van de dosis Andriol Testocaps nodig zijn.

#### Insuline en andere antidiabetica

Androgenen kunnen de glucosetolerantie verhogen en de behoefte aan insuline of andere antidiabetica verminderen in diabetespatiënten (zie rubriek 4.4). Diabetespatiënten moeten daarom met name aan het begin of eind van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling met Andriol Testocaps gecontroleerd worden.

#### Antistollingstherapie

Hoge doses androgenen kunnen het antistollingseffect van anticoagulantia van het coumarine-type bevorderen (zie rubriek 4.4). Daarom is frequente controle van de protrombinetijd en indien noodzakelijk een dosisreductie van de anticoagulantia gedurende de therapie vereist.

#### ACTH of corticosteroïden

Gelijktijdige toediening van testosteron en ACTH of corticosteroïden kan oedeemvorming versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van deze geneesmiddelen, vooral bij patiënten met een hart- of leverziekte of bij patiënten met een predispositie voor oedeemvorming (zie rubriek 4.4).

#### Interacties met laboratoriumtests

Androgenen kunnen de concentratie van thyroxinebindend globuline verlagen met als gevolg een daling van de serumconcentraties van totaal T4 en een verhoogde harsopname van T3 en T4. De vrije schildklierhormoonspiegels daarentegen veranderen niet en er zijn geen klinische aanwijzingen voor schildklierdysfunctie.

Er kan een verlaging van het aan eiwit gebonden jodium (PBI) optreden; dit heeft echter geen klinische betekenis.

Andriol Testocaps *moet* bij de maaltijd worden ingenomen om een goede absorptie te verzekeren (zie rubriek 4.2).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap en borstvoeding

Andriol Testocaps is niet geïndiceerd voor de behandeling van vrouwen en mag daarom niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen en tijdens het geven van borstvoeding. Gebruik van Andriol Testocaps tijdens de zwangerschap geeft een risico op virilisatie van de foetus.

##### Vruchtbaarheid

Bij mannen kan de behandeling met androgenen leiden tot vruchtbaarheidsstoornissen door onderdrukking van de spermavorming (zie rubriek 4.8).

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen worden in het algemeen in verband gebracht met androgeentherapie. De meest geschikte MedDRA term om een bepaalde bijwerking te omschrijven is gebruikt. Alle bijwerkingen zijn weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Niet bekend</b>
Neoplasmata, benigne, maligne en niet gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		prostaatacarcinoom <sup>1</sup>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		polycytemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	gewichtstoename	water- en zoutretentie
Psychische stoornissen		depressie, zenuwachtigheid, stemming veranderd, verhoogd libido, verminderd libido
Bloedvataandoeningen		hypertensie
Maag-darmstelselaandoeningen		misselijkheid, diarree <sup>2</sup> , abdominaal ongemak <sup>2</sup> , abdominale pijn <sup>2</sup>
Lever- en galaandoeningen		leverfunctie afwijkend, cholestatische geelzucht <sup>3</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus, acne
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		mictieklachten
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		gynaecomastie (feminisatie), remming spermatogenese (oligozoöspermie, azoöspermie), priapisme, goedaardige prostaathyperplasie <sup>4</sup>
Onderzoeken	hematocriet verhoogd, aantal rode bloedcellen verhoogd, hemoglobine verhoogd	stijging PSA, lipiden abnormaal <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Progressie van subklinisch prostaatacarcinoom.

<sup>2</sup> Gemeld door een aantal patiënten tijdens het gebruik van Andriol Testocaps

<sup>3</sup> In zeer zeldzame gevallen.

<sup>4</sup> Prostaatgroei (tot normogonadaal formaat).

<sup>5</sup> Verminderd serum LDL-C, HDL-C en triglyceriden.

De hierboven gebruikte termen om de bijwerkingen te beschrijven omvatten ook synoniemen en gerelateerde termen.

#### Pediatrische patiënten

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd bij prepuberale kinderen die androgenen hebben gebruikt (zie rubriek 4.4): voortijdige seksuele ontwikkeling, frequenter optredende erecties, vergroting van de penis en voortijdige sluiting van de epifysairschijven.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

De acute orale toxiciteit van testosteronundecanoaat is erg laag. Door het olie-achtige oplosmiddel in de capsules kunnen hoge doses Andriol Testocaps gastro-intestinale klachten veroorzaken (zoals misselijkheid en diarree).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: androgenen. ATC code G03B A03.

Testosteron, het voornaamste androgene hormoon, is verantwoordelijk voor de normale groei en ontwikkeling van mannelijke geslachtsorganen en voor het in stand houden van de secundaire geslachtskenmerken (stimulatie van haargroei, verandering van de stem, ontwikkeling van geslachtsdrift). Andriol Testocaps brengt een fysiologische hoeveelheid testosteron in de circulatie na orale toediening aan hypogonadale mannen. Verdere gevolgen zijn een klinisch significante stijging van dihydrotestosteron en estradiol in plasma, samen met een daling van SHBG (sex hormone binding globulin). Behandeling van mannen met primair (hypergonadotroop) hypogonadisme leidt tot een normalisatie van gonadotropineniveaus. Hypogonadisme bij de man wordt gekenmerkt door lage testosteronconcentraties in serum. Verschijnselen die met mannelijk hypogonadisme in verband worden gebracht zijn o.a. impotentie, afgenomen geslachtsdrift, vermoeidheid en futloosheid, depressie en regressie van de secundaire geslachtskenmerken. Therapie met androgenen heeft een algemeen effect op eiwitsynthese, ontwikkeling van spierweefsel en verdeling van lichaamsvet. Verder kan er vocht- en zoutretentie plaatsvinden. Androgenen zijn in het algemeen ook verantwoordelijk voor groeiversnelling tijdens de puberteit en voor het uiteindelijk stoppen van de lengtegroei. Ze stimuleren de aanmaak van rode bloedcellen door de productie van erythropoëetine te verhogen. De effecten van testosteron uiten zich in bepaalde doelorganen na perifere omzetting van testosteron in estradiol, dat vervolgens bindt aan oestrogeenreceptoren in de celkern. Dit proces vindt plaats in bijvoorbeeld de hypofyse, in vetweefsel, in de hersenen, in bot en in de Leydigcellen in de testes. Exogene toediening van androgenen remt de afgifte van endogeen testosteron. Grote doses exogene androgenen kunnen de spermatogenese onderdrukken.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie, distributie en biotransformatie

Testosteronundecanoaat is, in tegenstelling tot testosteron, oraal werkzaam doordat het na absorptie gedeeltelijk wordt opgenomen in de chylomicronen en met de lymfe in de systemische circulatie komt. Een klein deel van de ester wordt daarbij omgezet in het eveneens werkzame 5 $\alpha$ -dihydrotestosteronundecanoaat. De rest van de dosis wordt na absorptie in de darmwand en in de lever omgezet in onwerkzame biotransformatieproducten. In de perifere circulatie vindt hydrolyse plaats van de lymfatisch opgenomen esters en omzetting in estradiol, waarna de vrije steroïden hun androgene werking op de doelorganen uitoefenen. Onder 'steady-state' omstandigheden bereikt de plasmawaarde van testosteron 4-5 uur na toediening van een dosis van 80-160 mg Andriol Testocaps een maximum van ongeveer 40 nmol/l; de plasmawaarde blijft 8-12 uur na toediening verhoogd.

#### Eliminatie

Eliminatie verloopt, evenals bij de natuurlijke androgenen, via glucuronidering. De eindproducten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden; een klein deel wordt in de feces teruggevonden.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies met testosteron hebben alleen effecten aangetoond die kunnen worden verklaard op basis van het hormoonprofiel.

Testosteron bleek niet genotoxisch te zijn. Niet-klinische studies naar de relatie tussen testosteronbehandeling en kanker wijzen op de mogelijkheid dat hoge doses testosteron bij proefdieren

de tumorgroei in geslachtsorganen, borstklieren en lever zouden kunnen bevorderen. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend. Gezien de orale toedieningswijze van Andriol Testocaps en de waarschijnlijkheid van het ontstaan van diarree bij inname van grote aantallen capsules door de castorolie is het onwaarschijnlijk dat dergelijke langdurig hoge concentraties van testosteron bereikt worden.

Fertiliteitsonderzoeken bij knaagdieren en primaten hebben aangetoond dat een behandeling met testosteron de vruchtbaarheid kan reduceren door dosisafhankelijke onderdrukking van de spermatogenese.

Testosteron heeft een viriliserend effect op vrouwelijke foetussen wanneer het tijdens de organogenese aan drachtige dieren wordt toegediend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule-inhoud:

Elke capsule bevat 175,8 mg castorolie en 117,2 mg propyleenglycolmonolauraat (E477). Dit komt overeen met 34,5 mg (0,5 mg/kg) propyleenglycol.

#### Capsulemateriaal\*:

Glycerine, zonnegeel FCF (E110) en gelatine.

\* De capsules kunnen sporen bevatten van de hulpstoffen middellangeketentriglyceriden en lecithine

#### Drukinkt:

Opacode WB®.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een doosje Andriol Testocaps bevat 3, 6 of 12 aluminiumfolie gelamineerde sachets met elk een PVC/aluminium doordrukstrip met 10 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

N.V. Organon

Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Nederland

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

RVG 07531

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juni 1978

Datum van laatste verlenging: 16 juni 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 5 december 2019