

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Androgel 40,5 mg, gel voor transdermaal gebruik in sacht

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een sacht van 2,5 g bevat 40,5 mg testosteron.

Hulpstoffen met een bekend effect: Androgel 40,5 mg bevat 1,81 g alcohol (ethanol) in elk sacht van 2,5 g.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Transdermale gel in sacht.

Transparante of enigszins ondoorzichtige, kleurloze gel in sacht.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Androgel 40,5 mg is geïndiceerd als testosteronsubstitutie therapie voor hypogonadisme bij volwassen mannen wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische testen bevestigd is (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

##### *Volwassen en bejaarde mannen*

Elke sacht bevat een dosis van 2,5 g (overeenkomend met 40,5 mg testosteron). De gehele inhoud van een sacht moet éénmaal daags worden aangebracht steeds ongeveer op hetzelfde tijdstip, bij voorkeur 's ochtens.

De dagelijkse dosis moet door de arts naar boven of naar beneden worden bijgesteld op grond van de klinische en laboratoriumrespons bij individuele patiënten, maar mag niet hoger zijn dan 81 mg testosteron per dag (2 sachets overeenkomend met 5 g gel).

Met behulp van de sachets kunnen er aanpassingen van de dosis worden bereikt in stappen van 2,5 g gel. Mochten er kleinere aanpassingen nodig zijn (stappen van 1,25 g gel), dan kan worden uitgeweken naar de Androgel pomp (die 16,2 mg/g gel bevat).

De therapie moet worden gestaakt als de testosteronspiegel in bloed bij de laagste dagelijkse dosis van 20,25 mg (1,25 g gel d.m.v. gebruik Androgelpomp) 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 2 sachets).

De evenwichtsplasmaconcentraties van testosteron worden ongeveer bereikt vanaf de 2e dag van behandeling met dit geneesmiddel. Om de testosterondosis aan te passen, moet men de serumtestosteronconcentraties 's ochtends voor applicatie meten vanaf de 3e dag na het starten van de behandeling (een week lijkt redelijk).

*Patiënten die lijden aan een ernstig verminderde lever- of nierfunctie*  
Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

#### *Pediatrische populatie*

De werkzaamheid en veiligheid van dit geneesmiddel bij mannen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toedienen

Voor transdermaal gebruik

De gel wordt door de patiënt zelf aangebracht op een schone, droge, gezonde huid op beide schouders en bovenarmen.

Nadat het sachet is opengemaakt, moet de totale inhoud uit het sachet worden gedrukt en meteen op de huid worden aangebracht. De gel moet voorzichtig in een dunne laag over de huid worden uitgesmeerd. Het is niet nodig de gel in de huid in te wrijven. Laat de gel minstens 3-5 minuten drogen vóór het beginnen met aankleden. De handen na het aanbrengen van de gel wassen met water en zeep.

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).

Niet aanbrengen op de geslachtsstreek aangezien het hoge alcoholgehalte plaatselijke irritatie kan veroorzaken.

### **4.3 Contra-indicaties**

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend:

- bij bekende of vermoede prostaatkanker of borstkanker,
- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof (testosteron) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt als hypogonadisme (hyper- of hypogonadotroop) is vastgesteld en na uitsluiting van een andere oorzaak die verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de symptomen vóórdat de behandeling wordt gestart. Het testosterontekort moet duidelijk zijn bewezen door klinische kenmerken (regressie van de secundaire geslachtskenmerken, verandering van de lichaamssamenstelling, asthenie, verminderde libido, erectiestoornissen enz.) en moet worden bevestigd door 2 aparte metingen van de testosteronconcentratie in het bloed. Er is op dit ogenblik geen consensus over leeftijdsspecifieke referentieconcentraties van testosteron. Echter, men dient er rekening mee te houden dat de fysiologische serumtestosteronconcentraties dalen met de leeftijd.

Gezien de variabiliteit van de laboratoriumwaarden, moeten alle testosteronmetingen in hetzelfde laboratorium worden uitgevoerd.

Voordat testosteron de eerste keer wordt toegediend, dienen alle patiënten grondig te worden onderzocht om een eventuele prostaatkanker op te sporen. De prostaat en de borst moeten regelmatig en zorgvuldig worden gecontroleerd volgens de aanbevolen methoden (rectaal toucher en meting van het PSA-gehalte in het serum), minstens eenmaal per jaar bij patiënten die met testosteron worden behandeld, en tweemaal per jaar bij bejaarde patiënten en patiënten met een verhoogd risico (patiënten met klinische of familiale risicofactoren).

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

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel bij kankerpatiënten die risico lopen op hypercalciëmie (en daardoor hypercalciurie) als gevolg van botmetastasen. Bij die patiënten wordt aangeraden de serumcalciumconcentraties regelmatig te monitoren.

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.

Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken en dit geneesmiddel moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij mannen met hypertensie.

Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombofilie of risicofactoren op veneuze trombo-embolie (VTE), aangezien er postmarketing meldingen zijn van trombose gevallen (bijvoorbeeld diep-veneuze trombose, longembolie, oculaire trombose) bij deze patiënten tijdens testosterontherapie. Bij trombofilie patiënten, zijn VTE gevallen gemeld zelfs tijdens antistollingsbehandeling. Daarom dient het voortzetten van testosteron behandeling na een eerste geval van trombose zorgvuldig heroverwogen te worden. In geval van voortzetten van de behandeling, moeten aanvullende maatregelen worden genomen om het individuele VTE risico te minimaliseren.

De testosteronspiegel dient bij aanvang van de behandeling en met regelmatige intervallen tijdens de behandeling te worden gemonitord. Clinici dienen de dosering op individuele basis aan te passen om ervoor te zorgen dat eugonadale testosteronspiegels worden onderhouden.

Bij patiënten met langdurige androgeentherapie dienen de volgende laboratoriumparameters ook regelmatig te worden gecontroleerd: hemoglobine en hematocriet (om polycytemie vast te stellen), leverfunctietests en het lipidenprofiel.

Er is beperkte ervaring met de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van dit medicijn 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 afnemen naarmate de leeftijd toeneemt.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit medicijn voor patiënten met epilepsie en migraine, aangezien die aandoeningen zouden kunnen verergeren.

Er zijn rapporten gepubliceerd van een verhoogd risico van slaapapneu bij patiënten met hypogonadisme die werden behandeld met testosteronesters, vooral patiënten met risicofactoren zoals obesitas en chronische ademhalingsstoornissen.

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 de bloedsuikerspiegel en HbA1c 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.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij vrouwen, gezien de mogelijke viriliserende effecten.

Atleten moeten weten dat dit geneesmiddel een werkzaam bestanddeel (testosteron) bevat dat een positieve reactie kan geven bij dopingcontroles.

### **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 onbedoelde overdracht van testosteron” bij patiënten met een groot risico op het niet kunnen opvolgen van deze instructies.

De volgende voorzorgsmaatregelen worden aanbevolen:

Voor de patiënt:

- was de handen met water en zeep na het aanbrengen van de gel

- bedek het behandelde gebied met een kledingstuk nadat de gel is opgedroogd
- was het behandelde gebied voordat zich een situatie voordoet waarin direct 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 meteen te wassen met water en zeep
- meld de ontwikkeling van symptomen van overmatige blootstelling aan androgeen, zoals acne of haargroeiveranderingen

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

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 1,81 g alcohol (ethanol) in elke sachet.  
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.

##### *Corticosteroiden*

De gelijktijdige toediening van testosteron en ACTH of corticosteroiden 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 geglycosylerde hemoglobinespiegels gemeld. Bij diabetespatiënten kan een dosisreductie van het antidiabeticum noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Aanbrengen van zonnebrandmiddel of lotion vermindert de werkzaamheid niet.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

Dit geneesmiddel is alleen bestemd voor gebruik bij 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 alle contact vermijden met de plaatsen waar dit geneesmiddel is aangebracht (zie rubriek 4.4). Bij contact moet de plaats zo snel mogelijk met zeep en water worden gewassen.

##### *Borstvoeding*

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen die borstvoeding geven.

##### *Vruchtbaarheid*

Spermatogenese kan reversibel onderdrukt zijn door gebruik van dit geneesmiddel.

#### 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 applicatie van de aanbevolen dosering per dag, waren psychische aandoeningen en huidreacties op de aanbrengplaatsen.

##### *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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

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

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen - 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)	
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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingen - Voorkeursterm				
	Frequentie onbekend (kan niet worden vastgesteld met de beschikbare gegevens)	vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	zeer zelden ( $< 1/10.000$ )
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Prostaatkanker (gegevens over prostaatkankerrisico in relatie tot testosterongebruik)			Hepatische neoplasmata	

	k zijn niet eenduidig)				
Psychiatrische aandoeningen	Zenuwachtigheid, depressie, vijandigheid				
Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum aandoeningen	Slaapapneu				
Lever- en galaandoeningen					Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne, seborroe en haaruitval				
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierkrampen				
Nier- en urinewegaandoeningen	Urinewegobstructie				
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Veranderd 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 toedieningsplaats stoornissen	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.				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename, elektrolytenstoornissen (retentie van natrium, chloor, kalium, calcium, anorganisch fosfaat en water) bij behandeling met hoge doses en/of gedurende lange tijd				
Onderzoeken		Verhoogde hematocriet, verhoogde hemoglobine, toegenomen aantal rode bloedcellen			Afwijkingen in leverfunctietesten

#### 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 nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

##### *Symptomen*

Serumtestosteronspiegels moet worden vastgesteld als klinische tekenen en symptomen indicatief voor verhoogde blootstelling aan androgeen zijn waargenomen. Huiduitslag 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 van de behandeling op advies van de behandelend arts.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Androgenen. ATC-code: G03B A03.

#### Werkingsmechanisme:

Endogene androgenen, vooral testosteron, dat door de testes wordt afgescheiden, en zijn belangrijkste metabooliet DHT, zijn verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de uitwendige en inwendige geslachtsorganen en voor het behoud van de secundaire geslachtskenmerken (stimulatie van de haargroei, lagere stem, ontwikkeling van de libido); ze hebben een algemeen effect op het eiwitanabolisme; ze zijn verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de skeletspieren en de distributie van het lichaamsvet; en ze verlagen de urinaire excretie van stikstof, natrium, kalium, chloor, fosfaat en water.

Testosteron draagt niet bij tot de ontwikkeling van de teelballen: het vermindert de secretie van gonadotropines door de hypofyse.

#### Farmacodynamische effecten

De effecten van testosteron op sommige doelorganen zijn toe te schrijven aan perifere omzetting van testosteron in oestradiol, dat bindt aan oestrogeenreceptoren in de kern van de doelcel, bijv. de hypofyse, vetweefsel, de hersenen, het bot en de Leydigcellen.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### *Absorptie*

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.

#### *Distributie*

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.

#### *Biotransformatie*

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.

#### *Excretie*

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 (Cav) 561 ( $\pm$  259) ng/dl, de gemiddelde Cmax was 845 ( $\pm$  480) ng/dl en de gemiddelde Cmin was 334 ( $\pm$  155) ng/dl. Op dag 182 (dubbelblinde periode) waren de corresponderende concentraties Cav 536 ( $\pm$  236) ng/dl, gemiddelde Cmax 810 ( $\pm$  497) ng/dl en gemiddelde Cmin 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 (Cav) 459 ( $\pm$  218) ng/dl, de gemiddelde Cmax was 689 ( $\pm$  414) ng/dl en de gemiddelde Cmin was 305 ( $\pm$  121) ng/dl. Op dag 364 (verlengde periode met open label) waren de corresponderende concentraties Cav 454 ( $\pm$  193) ng/dl, gemiddelde Cmax 698 ( $\pm$  382) ng/dl en gemiddelde Cmin 302 ( $\pm$  126) ng/dl.

### **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

Met behulp van het omgekeerde mutatiemodel (Ames-test) of ovariumcellen van 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.

Exogeen testosteron heeft een masculiniserend effect op de vrouwelijk foetus tijdens organogenese wanneer toegediend aan zwangere dieren

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Carbomeer 980  
Isopropylmyristaat  
Ethanol 96%  
Natriumhydroxide  
Water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

2,5 g in sachet (PET/Aluminium/LDPE).

Dozen met 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 of 100 sachets.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale vereisten.

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

Besins Healthcare Netherlands BV  
Servaasbolwerk 14,  
3512 NK Utrecht  
Nederland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 128946

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 november 2022

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

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 9 december 2022