

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Testosteron Xiromed 16,2 mg/g gel voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Dit medicijn bevat 0,9 g alcohol (ethanol) in elke dosis van 1,25 g.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Transdermale gel
Visceuze, kleurloze en doorzichtige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit medicijn 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

Dosering

Volwassen en oudere mannen

De aanbevolen hoeveelheid is tweemaal indrukken van de gelpomp (overeenkomend met 40,5 mg testosteron), éénmaal 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 aanbrengen 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 (viermaal indrukken van de gelpomp) per dag.

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 viermaal 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.

Gebruik bij vrouwen

Dit medicijn is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Wijze van toediening

Voor transdermaal gebruik.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat andere personen (zowel volwassenen als kinderen) niet in contact moeten worden gebracht met de lichaamsdelen waar testosterongel op is aangebracht (zie rubriek 4.4).

De gel moet door de patiënt zelf worden aangebracht, op een schone, droge en gezonde huid, op beide schouders of beide armen.

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 van de gel de handen grondig met water en zeep.
Bedek de aanbrengplaats(en) met schone kleding (zoals een T-shirt) nadat de gel is opgedroogd.
Na aanbrengen van dit medicijn moeten patiënten 1 uur wachten voordat ze een bad of douche nemen.

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 canister eerst volledig wordt gevuld. Houd hiervoor de canister rechtop en druk de pomp driemaal langzaam en volledig in. De gel die na dit driemaal indrukken wordt afgegeven dient zorgvuldig te worden weggegooid. 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.

Huid-op-huidcontact

Voordat huid-op-huid-contact tussen de aanbrengplaats en een andere persoon (volwassene of kind) plaats kan vinden, moet de patiënt de aanbrengplaats grondig met water en zeep wassen, maar niet eerder dan de aanbevolen 1 uur na aanbrengen van de gel. Daarna moet de aanbrengplaats weer worden bedekt met schone kleding. Patiënten moet worden geadviseerd te allen tijde kleding te dragen die de aanbrengplaats bedekt, om onbedoelde overdracht naar andere personen of huisdieren te voorkomen.

Zie voor meer informatie over wassen na het aanbrengen van de gel rubriek 4.4 (subrubriek Huid-op-huid overdracht).

4.3 Contra-indicaties

Dit medicijn is gecontra-indiceerd:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit medicijn mag alleen worden gebruikt wanneer hypogonadisme (hyper- en hypogonadotroop) 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 lichaamssamenstelling, moeheid, verminderd 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 testosteronspiegels in bloed lager worden naarmate de leeftijd toeneemt.

Vanwege de variabiliteit in laboratoriumwaarden moeten alle bepalingen van de testosteronspiegel van elke individuele patiënt in hetzelfde laboratorium worden uitgevoerd.

Voorafgaand aan behandeling met testosteron dienen alle patiënten 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. Bovendien kan een diurese behandeling nodig zijn.

Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken. Daarom moet dit medicijn met de nodige 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 langetermijnbehandeling met androgenen ondergaan, moeten ook de volgende laboratoriumwaarden periodiek worden gecontroleerd: hemoglobine en hematocriet (om polycytemie te ontdekken), leverfunctietests en lipidenprofiel. Op dit moment bestaat er geen consensus over leeftijdsspecifieke referentiewaarden voor testosteron. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de fysiologische testosteronspiegels in serum lager worden naarmate de leeftijd toeneemt.

Dit medicijn moet met de nodige 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 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.

Huid-op-huid overdracht

Zonder voorzorgsmaatregelen, kan testosteron op andere personen worden overgebracht door nauw lichamelijk contact op elk moment na toediening, wat in het geval van 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 bij vrouwen en te vroege puberteit en vergroting van de geslachtsorganen bij kinderen) (onbedoelde androgenisatie).

Wees extra voorzichtig bij het gebruik van dit medicijn en in nauw lichamelijk contact met kinderen, omdat secundaire overdracht van testosteron via kleding niet kan worden uitgesloten. Raadpleeg een arts in geval van tekenen en symptomen bij een andere persoon die mogelijk per ongeluk is blootgesteld aan testosteron. De arts moet de patiënt zorgvuldig informeren over het risico van overdracht van testosteron, bijvoorbeeld tijdens contact met een andere persoon, waaronder kinderen, en over veiligheidsinstructies. De behandelend arts moet extra aandacht besteden aan patiënten met een groot risico op het niet in staat zijn om deze instructies op te volgen, zie rubriek 4.2: Wijze van toediening.

Het is van essentieel belang om de applicatieregels te volgen bij lichamelijk contact met een andere persoon. Voordat nauw lichamelijk contact plaatsvindt met een andere persoon (volwassene of kind), moet de plaats van aanbrengen met water en zeep gewassen worden nadat de voorgeschreven tijdsperiode (van ten minste 1 uur) is verstreken en bedek de plaats opnieuw met schone kleding. In het geval dat een andere persoon in direct contact komt met dit medicijn, moet die persoon het getroffen gebied onmiddellijk wassen met water en zeep.

Dit product bevat ethanol: bij pasgeborenen (prematuren en terminale pasgeborenen) kunnen hoge concentraties ethanol ernstige lokale reacties en systemische toxiciteit veroorzaken als gevolg van aanzienlijke absorptie door de onvolgroeide huid (vooral onder occlusie).

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 medicijn 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 medicijn bevat ethanol om de transdermale toediening te faciliteren en is ontvlambaar.
Bronnen van warmte of open vuur moeten zorgvuldig worden vermeden tijdens het aanbrengen van het product totdat de gel is opgedroogd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

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) vraagt betere controle van protrombintijd en INR (international normalized ratio) metingen. 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.

Insuline en andere antidiabetica

Androgenen kunnen de glucosetolerantie verhogen en de behoefte aan insuline of andere antidiabetica verminderen bij diabetespatiënten (zie rubriek 4.4). Patiënten met diabetes mellitus moeten daarom met name aan het begin of einde van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling met Testosteron Xiromed 16,2 mg/g gel worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik van testosteronsubstitutie therapie en natrium-glucose-cotransporter 2-remmers (SGLT-2-remmers) is in verband gebracht met een verhoogd risico op erythrocytose. Aangezien de hematocrietwaarden door beide stoffen afzonderlijk kunnen worden verhoogd, is een cumulatief effect mogelijk (zie ook rubriek 4.4). Monitoring van de hematocriet- en hemoglobinewaarden wordt aanbevolen bij patiënten die met beide stoffen worden behandeld.

Zonnebrandmiddelen

Aanbrengen van zonnebrandmiddel of lotion vermindert de werkzaamheid niet.

Wassen 2 uur na het aanbrengen heeft geen significant effect op de testosteronspiegel in het bloed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

De spermatogenese kan door het gebruik van dit medicijn reversibel worden onderdrukt.

Zwangerschap

Dit medicijn is uitsluitend bestemd voor gebruik door mannen.

Het gebruik van dit medicijn is niet geïndiceerd voor gebruik bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Zwangere vrouwen moeten elk contact met dit medicijn vermijden vanwege de mogelijk viriliserende effecten op de foetus (zie rubriek 4.4). Als er toch per ongeluk huid-op-huidcontact plaatsvindt, dan moet het contactgebied zo snel mogelijk grondig 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

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Testosteron Xiromed heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen in de tabel zijn gebaseerd op post-marketing gegevens, klinische onderzoeken en klasse-effecten.

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest werden waargenomen bij dit medicijn op basis van de aanbevolen dosering waren huidreacties op de aanbrengplaats (erytheem, acne en droge huid) en emotionele klachten.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De tabel hieronder toont de bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek en verzameld op basis van post-marketing gegevens via spontane meldingen of literatuurgegevens.

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). Binnen elke frequentie-categorie worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel van bijwerkingen na toediening van transdermaal testosteron

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen - Voorkeurstermen				
	Vaak ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)	Zeër zelden ($< 1/10.000$)	Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Hepatische neo- plasmata		Prostaatkanker
Voedings- en stofwisselings- stoornissen					Gewichts- toename, elektrolyten- stoornissen (retentie van natrium, chloride, kalium, calcium, anorganisch fosfaat en water) bij behandeling met hoge doses en/of gedurende lange tijd

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen - Voorkeurstermen				
	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)
Psychische stoornissen	Stemmings- stoornissen, emotionele symptomen (stemmings- wisselingen, affectieve stoornis, woede, agressie, ongeduld, slapeloosheid, abnormale dromen, verhoogd libido)				Zenuwachtigheid, depressie, vijandigheid
Zenuwstelsel- aandoeningen	Duizeligheid, paresthesie, amnesie, hyperesthesie, hoofdpijn				
Bloedvat- aandoeningen	Hypertensie	Maligne hypertensie, opvliegers, roodheid in het gezicht, flebitis			
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen					Slaapapneu
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Diarree	Orale pijn, opgeblazen gevoel			
Lever- en gal- aandoeningen				Geelzucht, afwijkingen in leverfunctie- testen	
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Alopecia, urticaria	Acne, hirsutisme, uitslag, droge huid, seborroe huid- beschadiging, contact- dermatitis, verandering van haarkleur, overgevoe- ligheid van de toedienings- plaats, pruritus op de aanbreng- plaats			Huidreacties ²

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen - Voorkeurstermen				
	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)
Nier- en urine- en aandoeningen					Urineweg- obstructie
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen					Spierkrampen
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen	Gynaeco- mastie ¹	Tepel- stoornis, afwijkingen aan de prostaat, pijn in de testikels, verhoogde frequentie van erecties	Priapisme		Veranderingen in libido, therapie met hoge doses testosteron stopt of vermindert doorgaan de spermatogenese en verkleint daarbij de omvang van de testikels
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen	Reacties op de toedienings- plaats	Pitting oedeem			Astenie, malaise, oedeem, overgevoelig- heidsreacties, toenemend aan- tal gevallen van of water retentie en oedeem ³
Onderzoeken	Veranderingen in laboratorium- testen (polycytemie, lipiden), verhoogd hematocriet, verhoogd hemoglobine, verhoogd aantal rode bloedcellen	Verhoogde PSA			
¹ . Kan zich ontwikkelen en aanhouden bij patiënten die worden behandeld voor hypogonadisme met testosteron. ² . Huidreacties, vanwege de alcohol in het product kan frequente toepassing op de huid irritatie en een droge huid veroorzaken. ³ . Een hoge dosis of langdurige toediening van testosteron verhoogt af en toe het optreden van waterretentie en oedeem.					

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, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Serumtestosteronspiegels moet worden vastgesteld als klinische tekenen en symptomen indicatief voor verhoogde blootstelling aan androgeen zijn waargenomen. Uitslag op de 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 als de behandelend arts dat adviseert.

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 eiwitanabolisme, 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

Absorptie

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

Distributie

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.

Biotransformatie

De toediening van 2,5 g van dit medicijn produceert in plasma een gemiddelde stijging van de testosteronspiegel van ongeveer 2,2 ng/ml (7,7 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.

Eliminatie

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 van het referentieproduct 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

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met meerdere doses (bestaande uit een canister van polypropyleen met een met LDPE beklede verpakking), uitgerust met een maatpomp; de verpakking bevat 90 g gel en levert minimaal 60 doses.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

RVG 134858

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juni 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST