

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ANDROGEL 50 mg, gel voor transdermaal gebruik in sachet

ANDROGEL 25 mg, gel voor transdermaal gebruik in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een sachet van 5 g bevat 50 mg testosteron.

Een sachet van 2,5 g bevat 25 mg testosteron.

Inhoudstoffen met een bekend effect: Ethanol

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel voor transdermaal gebruik.

Transparante of licht opaalachtige, kleurloze gel in sachet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testosteronsubstitutie therapie voor hypogonadisme bij mannen wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen en bejaarde mannen

De aanbevolen dosis is 5 g gel (dus 50 mg testosteron) eenmaal daags, steeds ongeveer op hetzelfde tijdstip, bij voorkeur 's morgens. De dagdosis wordt bepaald door de arts op grond van de klinische en laboratoriumrespons bij individuele patiënten, maar mag niet hoger zijn dan 10 g gel per dag. De dosering wordt stapsgewijze aangepast met 2,5 g gel per keer.

De evenwichtsplasmaconcentraties van testosteron worden ongeveer bereikt vanaf de 2e dag van behandeling met Androgel. 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). De dosis kan worden verlaagd als de plasmatestosteronconcentraties boven de gewenste spiegel stijgen. Als de concentraties te laag

zijn, kan de dosering worden verhoogd, maar de maximumdosis van 10 g gel per dag mag niet worden overschreden.

Pediatrische populatie

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd bij kinderen en werd niet klinisch onderzocht bij mannen jonger dan 18 jaar.

Gebruik bij vrouwen

Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij vrouwen

Wijze van toedienen

Transdermaal gebruik

De gel wordt door de patiënt zelf aangebracht op een schone, droge, gezonde huid op beide schouders of beide armen of de buik.

Nadat het sachet is opengemaakt, moet de totale inhoud uit het sachet worden geduwd en meteen op de huid worden aangebracht. De gel wordt gewoon in een dunne laag over de huid uitgesmeerd. Hij moet niet worden ingewreven. Minstens 3-5 minuten laten drogen vooraleer zich aan te kleden. De handen na het aanbrengen van de gel wassen met water en zeep.

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 testosteron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Androgel mag enkel worden gebruikt bij een bewezen (hyper- of hypogonadotroop) hypogonadisme na uitsluiting van een andere oorzaak die verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de symptomen. 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 de referentieconcentraties van testosteron volgens de leeftijd. Men dient er echter 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 risicopatiënten (patiënten met klinische of familiale factoren).

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

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Androgel 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. 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 diepveneuze trombose, longembolie, oculaire trombose) bij deze patiënten tijdens testosteron therapie. In trombofilie patiënten, VTE gevallen zijn gemeld zelfs tijdens antistollingsbehandeling, daarom dient het stoppen van testosteron behandeling na een eerste geval van trombose zorgvuldig overwogen te worden. In geval van stoppen 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 geneesmiddel 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.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van dit geneesmiddel 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 ademhalingsziekte.

Verbeterde insulinegevoeligheid kan worden waargenomen bij patiënten die met androgenen worden behandeld en het kan nodig zijn de dosering van de antidiabetica medicatie te verlagen (zie rubriek 4.5) en controle van de glucosespiegel en Hb1A1c wordt geadviseerd voor patiënten die met androgenen worden behandeld.

Bepaalde klinische tekenen (prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, gewichtstoename, langdurige of frequente erecties) kunnen wijzen op een te hoge dosis androgenen zodat de dosering dient te worden aangepast.

Als de patiënt een ernstige reactie ontwikkelt op de plaats van toediening, moet de behandeling worden herzien en zo nodig worden stopgezet.

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

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

Potentiële overdracht van testosteron

Testosterongel kan door nauw huid-huidcontact worden overgedragen op andere personen. Bij herhaaldelijk contact zou dat kunnen leiden tot verhoogde serumtestosteronspiegels en mogelijk bijwerkingen (bv. groei van haar op het gelaat en/of het lichaam, een lagere stem, onregelmatigheden van de menstruatiecyclus) (onopzettelijke androgenisatie).

De arts moet de patiënt goed inlichten over het risico van overdracht van testosteron bijvoorbeeld gedurende nauw lichaamscontact tussen personen waaronder kinderen en over de veiligheidsrichtlijnen (zie verder).

Bij het voorschrijven, dient de behandelend arts extra aandacht te besteden aan de sectie in de SPC “Potentiele testosteron overdracht” bij patiënten met een hoog risico op het niet opvolgen van deze instructies.

De volgende voorzorgsmaatregelen worden aanbevolen:

Voor de patiënt:

- nadat de gel is aangebracht, de handen wassen met water en zeep,
- de zone waar de gel is aangebracht bedekken met een kledingstuk zodra de gel droog is,
- was het behandelde gebied voor elke situatie waarin nauw contact kan plaatsvinden.

Voor mensen die niet worden behandeld met Androgel:

- bij toevallig contact met dit geneesmiddel, dient de desbetreffende persoon het betreffende gebied direct met water en zeep,
- meld de ontwikkeling van tekenen van overmatige androgeenblootstelling, zoals acne of verandering van het haar.

Patiënten dienen op zijn minst 1 uur te wachten met douchen of baden na aanbrengen van dit geneesmiddel.

Zwangere vrouwen moeten elk contact vermijden met de plaats waarop dit geneesmiddel werd aangebracht. Als de partner zwanger is, moet de patiënt nog meer aandacht besteden aan de gebruiksvoorzorgen (zie rubriek 4.6).

Dit geneesmiddel bevat alcohol

Iedere sachet van dit geneesmiddel bevat 3,6 gram alcohol (ethanol)

Iedere sachet van dit geneesmiddel bevat 1,8 gram alcohol (ethanol)

Het kan een brandend gevoel op de beschadigde huid veroorzaken.

Dit product is brandbaar tot het droog is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Verandering van de antistollingsactiviteit (sterker effect van orale anticoagulantia door verandering van de synthese van stollingsfactoren in de lever en competitieve remming van de plasma-eiwitbinding):

Frequentere monitoring van de protrombinetijd en de INR wordt aanbevolen. Patiënten die orale anticoagulantia krijgen, moeten van dichtbij worden gemonitord, vooral bij het starten of het stopzetten van androgenen.

Corticosteroiden

Gelijktijdige toediening van testosteron en ACTH of corticosteroiden kan het risico van oedeemvorming verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van die geneesmiddelen, vooral bij patiënten met een hart-, nier- of leverziekte.

Laboratoriumtesten

Interactie met laboratoriumtests: androgenen kunnen de concentratie van thyroxinebindend globuline verlagen met als gevolg een daling van de serumconcentraties van T₄ en een verhoogde resineopname van T₃ en T₄. De vrije schildklierhormoonspiegels daarentegen veranderen niet en er zijn geen klinische aanwijzingen van hypothyroïdie.

Diabetesmedicatie

Veranderingen in de gevoeligheid voor insuline, glucose tolerantie, glycemische controle, bloedglucose en geglycosyleerde hemoglobinespiegels zijn gemeld met androgenen. Bij diabetespatiënten kan het nodig zijn de dosering van de antidiabetica medicatie te verlagen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Spermatogenese kan reversibel onderdrukt zijn door gebruik van dit geneesmiddel.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel is enkel bestemd voor mannen.

Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd bij zwangere vrouwen. Er werden geen klinische studies met deze behandeling uitgevoerd bij vrouwen.

Zwangere vrouwen moeten alle contact vermijden met de plaatsen waar dit geneesmiddel is aangebracht (zie 4.4). Dit product kan ongewenste viriliserende gevolgen hebben voor de foetus. 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

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten 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 huidreacties: reactie op de plaats van applicatie, erytheem, acne, droge huid.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Gegevens uit klinisch onderzoek

Bijwerkingen die werden gerapporteerd bij 1 - < 10% van de patiënten die in gecontroleerde klinische studies werden behandeld met dit geneesmiddel, worden in de onderstaande tabel opgesomd.

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 ($< 1/10.000$).

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerkingen – Voorkeurs term Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 1/100, < 1/10$)
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, paresthesie, geheugenverlies, hyperesthesie
Bloedvataandoeningen	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen	Haaruitval, urticaria
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gynaecomastie, die kan persisteren, is een frequente bevinding bij patiënten die worden behandeld voor hypogonadisme, mastodynie, prostaataandoeningen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hoofdpijn

Onderzoeken	Veranderingen in laboratoriumtesten (polycytemie, lipiden), verhoogde hematocriet, toegenomen aantallen rode bloedcellen, verhoogd hemoglobine.
-------------	---

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 ($< 1/10.000$).

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 ($< 1/10.000$)
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Prostaatkanker (gegevens over prostaatkankerrisico in relatie tot testosterongebruik zijn niet eenduidig)		Hepatische neoplasmata	
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			
Psychiatrische stoornissen	Zenuwachtigheid, depressie, vijandigheid			

Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum aandoeningen	Slaapapneu			
Lever- en galtaandoeningen				Geelzucht
Huid- en onderhuidsaandoeningen	Acne, seborroe, haaruitval			
Skeletspiersstelsel- 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 testikelen kleiner worden; prostaatafwijkingen		Priapisme	
Algemene aandoening en toedieningsplaatsstoornissen	Toediening van testosteron in hoge doses of gedurende lange tijd veroorzaakt af en toe waterretentie en oedeem; er kunnen overgevoelighedeffecten optreden. Het product bevat			

	alcohol. Frequente applicatie op de huid kan daarom irritatie en een droge huid veroorzaken.			
Onderzoek n		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

4.9 Overdosering

Symptomen

Veranderingen van serumtestosteronspiegels kunnen voorkomen na verhoogde blootstelling aan testosteron. 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 groep: Androgenen. ATC-code: G03B A03.

Endogene androgenen, vooral testosteron, dat door de testes wordt afgescheiden, en zijn belangrijkste metaboliet 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 eiwitabolisme; 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.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De percutane absorptie van testosteron bedraagt ongeveer 9% tot 14% van de toegediende dosis.

Na percutane absorptie diffundeert testosteron in de bloedbaan in concentraties die vrij constant blijven gedurende 24 uur.

De serumtestosteronconcentraties stijgen vanaf het eerste uur na applicatie en bereiken een evenwichtstoestand vanaf de tweede dag. De dagelijkse schommelingen van de testosteronconcentraties zijn dan van dezelfde orde van grootte als de schommelingen die het gevolg zijn van het circadiaanse ritme van endogeen testosteron. Door percutane toediening kan men de serumpieken voorkomen die worden gezien met injecties. In tegenstelling tot orale toediening geeft percutane toediening geen suprafysiologische concentraties van het steroid.

Toediening van 5 g dit geneesmiddel verhoogt de plasmaconcentraties van testosteron met gemiddeld ongeveer 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l).

Na stopzetting van de behandeling beginnen de testosteronconcentraties te dalen, ongeveer 24 uur na de laatste dosis. De concentraties bereiken het beginniveau ongeveer 72 tot 96 uur na de laatste dosis.

De belangrijkste actieve metabolieten van testosteron zijn dihydrotestosteron en oestradiol.

Testosteron wordt hoofdzakelijk in de urine en in de stoelgang uitgescheiden in de vorm van geconjugeerde testosteronmetabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Testosteron is niet-mutageen gebleken in in-vitrostudies met het omgekeerde-mutatiemodel (Amestest) of hamsterovariumcellen. In studies op proefdieren werd een relatie waargenomen tussen behandeling met androgene en bepaalde kankergezwellen. Experimentele gegevens bij ratten hebben een verhoogde incidentie van prostaatkanker aan het licht gebracht na behandeling met testosteron.

Geslachtshormonen faciliteren de ontwikkeling van bepaalde tumoren die worden geïnduceerd door bekende kankerverwekkende stoffen. Er werd geen correlatie vastgesteld tussen die bevindingen en het eigenlijke risico bij de mens.

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 hoeft niet in speciale omstandigheden te worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 g in sachet (PET/Aluminium/LDPE).
Dozen met 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 of 100 sachets.
Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Besins Healthcare Netherlands B.V.
Oorsprongpark 12
3581 ET Utrecht
The Netherlands

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

RVG 27741
RVG 27740

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2002
Datum van laatste hernieuwing: 21 september 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1 en 3: 24 september 2020