

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tostran 2% gel.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een gram gel bevat 20 mg testosteron. Bij eenmaal indrukken van de zuiger van de flacon wordt 0,5 g gel met daarin 10 mg testosteron afgegeven.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Een gram gel bevat 1 mg butylhydroxytolueen.

Een gram gel bevat 350 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel.

Heldere, kleurloze tot lichtgele gel.

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 (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en oudere mannen

De aanbevolen aanvangsdosis Tostran is eenmaal daags 3 g gel (60 mg testosteron) elke ochtend op ongeveer hetzelfde tijdstip aangebracht. De dosistitratie moet zowel op de serumtestosteronwaarden als op de aanwezigheid van klinische aanwijzingen en symptomen die samenhangen met een androgeentekort worden gebaseerd. Er moet rekening mee worden gehouden dat de fysiologische testosteronwaarden met het stijgen van de leeftijd afnemen.

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 4 g gel (80 mg testosteron).

Pediatrische patiënten

Tostran is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en is niet klinisch geëvalueerd bij mannen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor cutaan gebruik

De dosis kan op de buik worden aangebracht (de gehele dosis over een gebied van minimaal 10 bij 30 cm) of op de binnenkant van **beide** dijen (aan de binnenkant van de dijen aan elke kant de helft van de dosis aanbrengen over een gebied van minimaal 10 bij 15 cm). Om bijwerkingen op de aanbrengplaats te minimaliseren verdient het aanbeveling dagelijks van aanbrengplaats te wisselen tussen de buik en de binnenkant van de dijen.

De gel moet op schone, droge, intacte huid worden aangebracht. Het moet met één vinger voorzichtig worden ingewreven totdat de huid weer droog is, dan moet de aanbrengplaats worden bedekt, bij voorkeur met loszittende kleding. Vervolgens moeten de handen met water en zeep worden gewassen.

Elke keer dat de zuiger van de flacon volledig wordt ingedrukt wordt een halve gram gel geleverd (10 mg testosteron). Voor het verkrijgen van de eerste volledige dosis is het noodzakelijk dat de pomp van de flacon gebruiksklaar wordt gemaakt. Druk hiervoor, met de flacon rechtopstaand, de drukknop acht maal langzaam en volledig in om ervoor te zorgen dat de pomp volledig is gevuld. Het kan zijn dat bij de eerste malen indrukken nog geen gel wordt afgegeven. Gooi de gel weg die bij het gebruiksklaar maken wordt afgegeven (d.w.z. bij de eerste acht keer indrukken). Het is alleen voorafgaand aan de eerste dosis noodzakelijk om het pompsysteem op deze manier gebruiksklaar te maken. De flacon dient tussen de gebruiksmomenten rechtopstaand te worden bewaard.

In tabel 1 hieronder wordt aangegeven welke hoeveelheid gel wordt geleverd als de pomp gebruiksklaar is gemaakt en hoeveel testosteron er dus op de huid wordt aangebracht per aantal keren dat de zuiger wordt ingedrukt.

Tabel 1: Dosis tostran na gebruiksklaar maken van de pomp

Aantal malen pompen	Hoeveelheid gel (g)	Hoeveelheid op de huid aangebracht testosteron (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Patiënten die zich 's morgens wassen mogen Tostran pas na het wassen, baden of douchen aanbrengen.

Tostran mag niet op de genitaliën worden aangebracht.

Controleren van de behandeling

Om zeker te zijn van een juiste dosering moet de testosteronconcentratie in serum ongeveer 14 dagen na aanvang van de therapie worden gemeten. Het bloedmonster voor de meting van de testosteronwaarde in serum moet 2 uur na het aanbrengen van Tostran worden verkregen. Als de testosteronconcentratie in serum tussen 5,0 en 15,0 µg/l ligt, hoeft de dosis van 3 g/dag niet te worden aangepast. Als de testosteronconcentratie in serum lager is dan 5,0 µg/l moet de dosis worden verhoogd naar 4 g/dag (80 mg testosteron). Als de testosteronconcentratie in serum hoger is dan 15,0 µg/l, moet de dosis worden verlaagd naar 2 g/dag (40 mg testosteron). Indien nodig kan een kleinere dosisaanpassing van 0,5 g gel (10 mg testosteron) worden gebruikt.

Vanwege de variabiliteit in de analytische waarden van de verschillende diagnostische laboratoria moeten de testosteronmetingen steeds door hetzelfde laboratorium worden verricht.

Er is slechts beperkt ervaring opgedaan met de behandeling met Tostran bij mannen ouder dan 65 jaar.

Er zijn met dit product geen formele onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met nier- en leverfunctiestoornissen (zie ook rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Tostran 2% gel is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- aanwezigheid van borstkanker of prostaatkanker dan wel verdenking hierop

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tostran mag niet worden gebruikt voor de behandeling van niet-specifieke symptomen die wijzen op hypogonadisme als geen testosterontekort is aangetoond en als andere voor de symptomen verantwoordelijke ziekteoorzaken niet zijn uitgesloten. Het testosterontekort moet duidelijk zijn aangetoond door klinische kenmerken en zijn bevestigd door twee aparte testosteronmetingen in bloed voordat met een therapie met testosteronvervanging wordt gestart, inclusief behandeling met Tostran.

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 Tostran moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij mannen met hypertensie.

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, leverfunctietesten en het lipidenprofiel.

Er is beperkte ervaring met de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Tostran 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. Tostran is niet geïndiceerd voor de behandeling van steriliteit bij mannen of impotentie.

Voorafgaand aan initiatie van testosteronvervangende therapie moeten alle patiënten een uitgebreid onderzoek ondergaan om het risico van reeds bestaande prostaatkanker uit te sluiten. Bij patiënten die testosterontherapie ondergaan moet volgens de aanbevolen methoden minimaal jaarlijks, en bij oudere patiënten en bij patiënten met een verhoogd risico (degenen met klinische en familiale factoren) 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 subklinisch prostaatacarcinoom en benigne prostaathyperplasie versnellen.

Er is geen onderzoek gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid van dit geneesmiddel bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Daarom moet testosteronvervangings therapie bij deze patiënten met zorgvuldigheid wordt toegepast.

De behandeling van hypogonadale mannen met testosteron kan bij sommige patiënten slaapapneu versterken, met name bij diegenen met risicofactoren als obesitas of chronische longziekte.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met skeletmetastasen vanwege het risico op het ontwikkelen van hypercalciëmie/hypercalciurie door androgeentherapie. Regelmatig bewaken van de serumwaarden van calcium bij deze patiënten wordt aanbevolen.

Tostran moet met de nodige voorzorgen worden gebruikt bij patiënten met epilepsie en migraine omdat deze aandoeningen hierdoor mogelijk verergeren.

Een verbetering van de gevoeligheid voor insuline kan worden waargenomen bij patiënten die worden behandeld met androgenen en die normale plasmatestosteronconcentraties hebben gekregen met een substitutietherapie.

Algemeen: bepaalde klinische tekenen kunnen wijzen op een bovenmatige blootstelling aan androgenen waardoor dosisaanpassing noodzakelijk is. De arts moet patiënten instrueren om de volgende symptomen te melden:

- prikkelbaarheid, nervositeit, gewichtstoename
- te frequente of aanhoudende erecties van de penis
- misselijkheid, overgeven, veranderingen in de huidkleur of zwelling van de enkels
- ademhalingsstoornissen, inclusief die samenhangen met de slaap.

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

Aan atleten moet worden verteld dat Tostran een werkzaam bestanddeel (testosteron) bevat, dat bij een dopingtest een positieve uitslag kan geven. Het gebruik van androgenen is niet geschikt voor het bevorderen van de spierontwikkeling bij gezonde personen of voor het verhogen van de fysieke mogelijkheden.

Tostran mag gezien de mogelijke viriliserende effecten niet door vrouwen worden gebruikt.

Stollingsaandoeningen

Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombofilie of risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), omdat er postmarketingstudies en meldingen zijn van trombotische gebeurtenissen (zoals diepveneuze trombose, longembolie, oculaire trombose) bij deze patiënten tijdens een behandeling met testosteron. 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.

Potentieel voor overdracht

Indien geen voorzorgsmaatregelen worden getroffen kan testosterongel door direct huid-op-huid-contact op andere personen worden overgebracht, wat kan resulteren in verhoogde serumtestosteronwaarden en mogelijke bijwerkingen (bv. groei van gezichtshaar en/of lichaamshaar, zwaarder worden van de stem, onregelmatigheden in de menstruatiecyclus) in geval van herhaald contact (onbedoelde androgenisatie).

De arts moet de patiënt zorgvuldig informeren over het risico van testosteronoverdracht en over de veiligheidsinstructies (zie hieronder). Tostran mag niet worden voorgeschreven aan patiënten bij wie een groot risico bestaat dat zij zich niet houden aan de veiligheidsinstructies (bv. ernstig alcoholisme, drugsmisbruik, ernstige psychiatrische aandoeningen).

Deze overdracht wordt voorkomen door het dragen van kleding die de aanbrengplaats bedekt of door voorafgaand aan contact te baden of douchen.

Als gevolg hiervan worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen:

Voor de patiënt:

- na het aanbrengen van de gel handen wassen met zeep en water,
- zodra de gel is opgedroogd het gebied waarop de gel is aangebracht met kleding bedekken,

- baden of douchen voordat een situatie ontstaat waarin dit soort contact kan worden verwacht.

Voor de zorgverlener of de verzorger:

- indien het nodig is dat een zorgverlener of verzorger de testosterongel bij de patiënt aanbrengt, dient deze wegwerphandschoenen te dragen.
- de wegwerphandschoenen dienen alcoholbestendig te zijn, want de gel bevat zowel ethanol als isopropylalcohol, om het indringen van de testosteron in de huid te vergemakkelijken.

Voor mensen die niet met Tostran worden behandeld:

- in geval van contact met een aanbrengplaats die niet is gewassen of niet met kleding is bedekt: dat deel van de huid waarop testosteron kan zijn overgebracht zo snel mogelijk met water en zeep wassen,
- meld het ontwikkelen van symptomen van overmatige blootstelling aan androgeen, zoals acne of haargroeveranderingen.

Om de veiligheid van de partner van de patiënt te garanderen moet aan de patiënt worden geadviseerd om een minimum van vier uur aan te houden tussen het aanbrengen van Tostran en geslachtsgemeenschap, om kleding te dragen die de aanbrengplaats bedekt tijdens de contactperiode of om voor de geslachtsgemeenschap te baden of te douchen.

Daarnaast wordt aan de patiënt aanbevolen kleding te dragen waarmee de aanbrengplaats tijdens contact met kinderen wordt bedekt, om het risico van besmetting van de huid van kinderen te voorkomen.

Zwangere vrouwen moeten contact met de aanbrengplaatsen van Tostran voorkomen. In geval van zwangerschap van de partner moet de patiënt extra zorgvuldig zijn met de voorzorgsmaatregelen voor gebruik zoals die hierboven zijn beschreven (zie ook rubriek 4.6).

Uit absorptie-onderzoek naar testosteron bij patiënten die met Tostran werden behandeld blijkt dat de patiënt minimaal twee uur moet wachten tussen het aanbrengen van de gel en baden of douchen.

Tostran bevat butylhydroxytolueen (E321) dat lokale huidreacties kan veroorzaken (bv. contactdermatitis) of irritatie van de ogen en slijmvliezen.

Dit middel bevat max. 1.400 mg propyleenglycol per dosering, overeenkomend met 350 mg/g.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer androgenen gelijktijdig met anticoagulantia worden gegeven kan het anticoagulerende effect toenemen. Patiënten die orale anticoagulantia gebruiken, moeten nauwkeurig op hun INR worden gecontroleerd met name wanneer de androgeenbehandeling is gestart of gestaakt, of als de dosis Tostran wordt gewijzigd.

Het gelijktijdig toedienen van testosteron met ACTH of corticosteroïden kan de kans op een oedeem vergroten, daarom is bij de toediening van deze geneesmiddelen voorzichtigheid geboden, met name bij patiënten met een hart-, nier- of leverziekte.

Interacties bij laboratoriumonderzoek: door androgenen kunnen de concentraties thyroxinebindend globuline dalen, wat resulteert in een daling van de totale T4-concentraties in serum en een verhoogde harsopname van T3 en T4. Vrije schildklierhormoonconcentraties blijven echter onveranderd en er is geen klinisch bewijs voor een dysfunctie van de schildklier.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tostran is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij mannen.

Tostran is niet geïndiceerd voor gebruik door zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Er zijn geen studies bij vrouwen uitgevoerd. Zwangere vrouwen moeten elk contact vermijden met huid die met Tostran is behandeld (zie rubriek 4.4). Tostran kan bij de foetus ongewenste viriliserende effecten veroorzaken. Mocht er toch contact met een behandeld deel van de huid hebben plaatsgevonden, dan moet het aangedane gebied zo spoedig mogelijk met water en zeep worden gewassen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen in een gecontroleerd klinisch onderzoek (tot maximaal 4 g Tostran) waren bijwerkingen op de plaats van aanbrengen (26%) inclusief paresthesie, xerosis, pruritus en huiduitslag of erytheem. De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig van aard en verminderden of verdwenen, ondanks dat met aanbrengen werd doorgegaan. Alle gemelde bijwerkingen waarbij een relatie werd vermoed zijn op categorie en frequentie vermeld (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$).

Syteem/Orgaanklassen	Zeër vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Hematocriet verhoogd, aantal rode bloedcellen verhoogd, hemoglobine verhoogd
Endocriene aandoeningen		Toename van mannelijke haarverspreiding
Bloedvataandoeningen		Hypertensie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de toedieningsplaats	Perifeer oedeem
Onderzoeken		Verhoogde PSA

Hyperglykemie werd gemeld als bijwerking door twee patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus.

Bij 1,5% van de patiënten die voor hypogonadisme met testosteron worden behandeld ontwikkelt zich gynaecomastie en in sommige gevallen houdt dit aan.

Volgens de literatuur zijn nog andere bekende bijwerkingen gemeld na behandeling met testosteron en deze worden in de volgende tabel gemeld:

Syteem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename, veranderingen in de elektrolyten (retentie van natrium, chloride, kalium, calcium, anorganisch fosfaat en water) bij hoge doses en/of langdurige behandeling.
Zenuwstelselaandoeningen	Nervositeit, vijandigheid, depressie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Slaapapneu
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid
Lever- en galaandoeningen	In zeer zeldzame gevallen geelzucht en afwijkingen van de leverfunctiewaarden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Er kunnen verscheidene huidreacties optreden, waaronder acne, seborroe en kaalheid (alopecia)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkrampen, spierpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Libido-veranderingen, toegenomen frequentie van erecties; behandeling met hoge doses testosteronpreparaten leidt gewoonlijk tot reversibele onderbreking of vermindering van de spermatogenese, waardoor de omvang van de testikels afneemt; in zeldzame gevallen kan testosteronsubstitutie therapie bij hypogonadisme aanhoudende, pijnlijke erecties (priapisme), prostaatafwijkingen, prostaatkanker* en urinewegobstructie veroorzaken.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Door hooggedoseerde of langdurige toediening van testosteron is het in incidentele gevallen mogelijk dat waterretentie en oedeem vaker voorkomen; er kunnen overgevoelighedsreacties optreden.

* Gegevens over het risico van prostaatkanker in combinatie met testosterontherapie zijn niet overtuigend.

Tot de andere zeldzame bekende bijwerkingen die samenhangen met behandeling met overmatige doses testosteron behoren ook lever-neoplasmen.

Door de hulpstoffen in het product (butylhydroxytolueen en propyleenglycol) kan het aanbrengen op de huid irritatie en een droge huid veroorzaken die gewoonlijk met de tijd afneemt

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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In de literatuur wordt een enkel geval van acute overdosering na parenterale toediening van testosteron enanthaat gemeld. Dit resulteerde in testosteronconcentraties van maximaal 114,0 µg/l, wat verband leek te houden met een cerebrovasculair accident. Orale inname van Tostran resulteert niet in klinisch significante testosteronconcentraties als gevolg van een omvangrijke first-pass metabolisme. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke serumtestosteronwaarden kunnen worden bereikt via de transdermale toedieningsweg.

Transdermale overdosering wordt behandeld door de aanbrengplaats zo snel mogelijk met water en zeep te wassen, te stoppen met het aanbrengen van Tostran en het behandelen van eventuele symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: androgenen, ATC-code G03BA03

Endogene androgenen, die via de testikels worden uitgescheiden, voornamelijk testosteron en de belangrijkste metabooliet dihydrotestosteron (DHT), zijn verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de uitwendige en de inwendige mannelijke geslachtsorganen en voor het handhaven van de secundaire geslachtskenmerken (stimulatie van de haargroei, breken van de stem en ontwikkeling van het libido). Ze hebben een algemeen effect op het eiwitmetabolisme, beïnvloeden de ontwikkeling van de skeletspieren en de verdeling van het lichaamsvet, verminderen de excretie in de urine van stikstof natrium, kalium, chloride, fosfaten en water.

Testosteron beïnvloedt de ontwikkeling van de testikels niet, maar vermindert de excretie van gonadotrofine van de hypofyse.

Het effect van testosteron op bepaalde doelorganen treedt op na een perifere transformatie van testosteron tot oestradiol dat daarna bindt aan de oestradiolreceptoren in de nuclei van de doelcel bv. in de hypofyse, het vetweefsel, de hersenen, het botweefsel en de Leydig-cellen in de testikel.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Tostran is een hydro-alcoholische samenstelling die snel opdroogt nadat deze in de huid is gewreven. De huid werkt als een reservoir voor de langdurige afgifte van testosteron aan de systemische bloedsomloop. Gedurende de volledige 24 uur van de dosisinterval houdt de testosteronabsorptie in het bloed aan, waarbij de concentraties de hele tijd significant boven het basisoniveau liggen. Het is niet aangetoond dat afwisselende toepassingsgebieden tussen 200 en 800 cm² in afmeting een klinisch relevant effect op de testosteronconcentraties in serum hebben.

Aanbrengen aan de binnenkant van de dijen en op de buik resulteert in vergelijkbare testosteronconcentraties in serum.

De biologische beschikbaarheid van Tostran wordt op ongeveer 12% geschat. Dagelijks gedurende 6 maanden toedienen van 3 g gel resulteert in over de tijd gemiddelde testosteronconcentraties in serum van $5,0 \pm 2,0$ µg/l en individuele minimale concentraties van $3,0 \pm 1,0$ µg/l en maximale concentraties van $12,0 \pm 7,0$ µg/l.

Distributie

Ongeveer 40% van het testosteron in plasma wordt aan sekshormoonbindend globuline (SHBG) gebonden, 2% blijft ongebonden (vrij) en de rest wordt zwak gebonden aan albumine en andere eiwitten. Aan albumine gebonden testosteron maakt zich makkelijk weer los en wordt als biologisch actief beschouwd. De binding aan SHBG is echter sterk. Dus is de concentratie van bioactief testosteron in serum de ongebonden fractie plus die gebonden aan albumine.

Metabolisme

De belangrijkste actieve metaboolieten van testosteron zijn oestradiol en DHT. DHT bindt met een grotere affiniteit aan SHBG dan testosteron. DHT wordt verder omgezet tot 3- α - en 2- β -androstenediol.

Excretie

Ongeveer 90% van een intramusculair toegediende dosis testosteron wordt in de urine uitgescheiden als glucuronzuur en sulfaatconjugaten van testosteron en haar metabolieten; ongeveer 6% van een dosis wordt in de feces uitgescheiden, grotendeels in ongeconjugeerde vorm.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit toxicologisch onderzoek bleken geen andere effecten dan die op basis van het hormoonprofiel van Tostran kunnen worden verklaard.

Van testosteron is met behulp van het omgekeerde mutatiemodel (Ames-test) of hamsterovariumcellen aangetoond dat het *in vitro* niet-mutageen is. Bij proefdieren is een relatie tussen behandeling met androgenen en bepaalde vormen van kanker vastgesteld. 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 bevorderen. De klinische relevantie van deze observatie is niet bekend.

Fertiliteitsonderzoek bij knaagdieren en primaten heeft aangetoond dat behandeling met testosteron de fertiliteit kan reduceren. Dit gebeurt door dosisafhankelijke onderdrukking van de spermatogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Ethanol, watervrij
Isopropylalcohol
Oliezuur
Carbomeer 1382
Trolamine
Butylhydroxytolueen (E321)
Water, gezuiverd
Zoutzuur (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Niet in de koelkast of vriezer bewaren.
De flacon na opening rechtopstaand bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon van 60 g met meerdere doses (bestaand uit een met epoxyfenolzuur beklede aluminium flacon) met een doseerpomp.

Verpakkingseenheden: 60 g, 2 x 60 g of 3 x 60 g

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Kyowa Kirin Holdings B.V.
Bloemlaan 2,
2132NP Hoofddorp
Nederland

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

RVG 33424

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 13 juli 2006

Datum van laatste hernieuwing: 22 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 17 december 2019