SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Androgel 16,2 mg/g gel voor transdermaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een gram gel bevat 16,2 mg testosteron. Een pompdosering geeft 1,25 g gel met daarin 20,25 mg testosteron.
Hulpstof met bekend effect: dit geneesmiddel bevat 0,9 g alcohol (ethanol) per dosis van 1,25 g gel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gel voor transdermaal gebruik

Transparante of enigszins ondoorschijnende kleurloze gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor 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), één maal 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 geneesmiddel 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 om ervoor te zorgen dat de patiënt de correcte dosis krijgt. 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 per dag (viermaal indrukken van de gelpomp).

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 vier maal 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 geneesmiddel bij jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Gebruik bij vrouwen
Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Wijze van toediening
Transdermaal gebruik.

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat andere personen (waaronder kinderen en volwassenen) niet in aanraking mogen komen met het lichaamsgebied waar de testosterongel 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 de handen zorgvuldig met water en zeep na het aanbrengen van de gel.
- Wanneer de gel is opgedroogd, bedek dan de aanbrengplaats(en) met een schoon kledingstuk (zoals een T-shirt).

Na aanbrengen van dit geneesmiddel moeten patiënten ten minste 1 uur wachten voordat ze douchen of een bad 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 flacon eerst volledig wordt gevuld. Houd hiervoor de flacon rechtop en druk de pomp driemaal langzaam en volledig in. De gel die na dit driemaal indrukken wordt afgegeven dient zorgvuldig weggegooid te worden. 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 geneesmiddel in de palm van de hand en breng het daarna aan op de bovenarmen en schouders.

Huid-op-huidcontact
Voorafgaand aan nauw lichamelijk contact met iemand anders (een volwassene of kind), moet de plaats van aanbrengen met water en zeep worden gewassen nadat de aanbevolen periode (ten minste 1 uur) is verstreken en opnieuw met een schoon kledingstuk worden bedekt.

Voor meer informatie over wassen na de dosis, zie rubriek 4.4 (subrubriek Huid-op-huidoverdracht).

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bekende of vermoeden van prostaatkanker of mammacarcinoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt wanneer hypogonadisme (hyper- en hypogonadotrofisch) 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 lichaamsbouw, vermoeidheid, afname van het 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 testosteronspiegel in serum lager is naarmate men ouder wordt.

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

Voorafgaand aan behandeling met testosteron dient elke patiënt 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 familiaire 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 geneesmiddel 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 behandeling met een diureticum noodzakelijk zijn.

Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken, daarom moet dit geneesmiddel met de benodigde 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 langetermijn-behandeling met androgenen ondergaan, moeten 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 rekening mee worden gehouden dat de fysiologische testosteronspiegel in het serum lager is naarmate men ouder wordt.

Dit geneesmiddel moet met de benodigde 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 van 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.

Atleten moet erop gewezen worden dat dit gepatenteerde geneesmiddel een werkzame stof (testosteron) bevat die een positief resultaat kan geven in dopingcontroletesten.

Bij hoge doses exogene androgenen kan de spermatogenese op omkeerbare wijze 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 geneesmiddel niet bij vrouwen worden gebruikt.

Huid-op-huidoverdracht
Als geen voorzorgsmaatregelen worden genomen, kan de testosterongel na aanbrengen ervan op andere personen worden overgebracht door nauw lichamelijk 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). Extra voorzichtigheid is geboden wanneer dit product wordt gebruikt en bij 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 iemand anders die mogelijk per ongeluk is blootgesteld aan de testosterongel. De arts moet de patiënt zorgvuldig informeren over het risico van overdracht van testosteron, bijvoorbeeld tijdens contact met iemand anders, waaronder kinderen, en over veiligheidsinstructies. De behandelend arts moet extra aandacht besteden aan patiënten bij wie het risico groot is dat ze deze instructies, vermeld bij Wijze van toediening (zie rubriek 4.2), niet kunnen naleven. Wanneer er lichamelijk contact is met iemand anders is het essentieel dat de aanbrengtechniek wordt gevolgd. Voorafgaand aan nauw lichamelijk contact met iemand anders (een volwassene of kind), moet de plaats van aanbrengen worden gewassen met water en zeep nadat de aanbevolen periode (ten minste 1 uur) is verstreken en moet de plaats opnieuw worden bedekt met een schoon kledingstuk. Ingeval een persoon in aanraking komt met dit geneesmiddel, moet de betrokken persoon het betreffende gebied onmiddellijk wassen met water en zeep.
Dit product bevat ethanol: Hoge concentraties ethanol kunnen bij neonaten (pre-terme en à terme neonaten) ernstige lokale reacties en systemische toxiciteit veroorzaken door significante absorptie via de immature huid (in het bijzonder onder occlusie).

Zwangere vrouwen moeten elk contact vermijden met gebieden die met dit geneesmiddel 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 0,9 g alcohol (ethanol) in elke dosis van 1,25 g gel.
Het kan een brandend gevoel geven op huid als de huid beschadigd is.
Dit geneesmiddel bevat ethanol als hulp voor transdermale afgifte en is ontvlambaar.
Voorzichtigheid is geboden om warmtebronnen/open vuur te vermijden wanneer het product wordt aangebracht, totdat de gel is opgedroogd op de huid.

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 bepalingen van de 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.

Corticosteroïden

De gelijktijdige toediening van testosteron en ACTH of corticosteroïden kan het risico op oedeemontwikkeling vergroten. Daarom moeten deze geneesmiddelen 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 T_4 en een hogere harsopname van T_3 en T_4. 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 geglycosyleerde hemoglobinespiegels gemeld. Bij diabetespatiënten kan een verlaging van de dosis van het antidiabeticum noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Zonnebrandmiddelen

Applicatie van zonnebrandmiddel of lotion vermindert de werkzaamheid niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
De spermatogenese kan door het gebruik van Androgel 16,2 mg/g reversibel worden onderdrukt.

Zwangerschap
Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor gebruik door mannen.

Het gebruik van dit geneesmiddel is niet geïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

Zwangere vrouwen moeten elk contact vermijden met dit geneesmiddel (zie rubriek 4.4), omdat dit product negatieve viriliserende effecten op de foetus kan hebben. Als er onbedoeld huid-op-huidcontact plaatsvindt, dan moet het contactgebied zo snel mogelijk zorgvuldig met water en zeep worden gewassen.

Borstvoeding
Dit geneesmiddel 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 uitgevoerd naar de beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De in de tabel vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op postmarketinggegevens, klinische onderzoeken en klasse-effecten.

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het meest werden gezien bij dit geneesmiddel op basis van de aanbevolen dosering per dag, waren huidreacties op de aanbrengplaats (erytheem, acne, droge huid), angst en asthenie.

b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken en afkomstig uit postmarketingervaring via spontane meldingen of gevallen in de literatuur worden hieronder vermeld.
Bijwerkingen zijn ingedeeld in categorieën van frequentie volgens de volgende definitie:
zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Bijwerkingen in tabelvorm voor transdermaal testosteron.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	**Bijwerkingen – voorkeursterm**				
	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	**Soms (≥ 1/1.000, ≥ 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Frequentie niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Leverneoplasma		Prostaatkanker
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Gewichtstoename, elektrolytveranderingen (retentie van natrium, chloride, kalium, calcium, anorganisch fosfaat en water) tijdens behandeling met een hoge dosis en/of langdurige behandeling
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornissen, emotionele symptomen (stemmingswisselingen, affectieve stoornis, woede, agressie, ongeduld, insomnia, abnormale dromen, verhoogd libido)				Zenuwachtigheid, depressie, vijandigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, paresthesie, amnesie, hyperesthesie, hoofdpijn				
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Maligne hypertensie, opvliegers/overmatig blozen, flebitis			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen					Slaapapneu
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree	Orale pijn, abdominale distensie			
Lever- en galaandoeningen				Geelzucht, abnormale leverfunctietests	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia, urticaria	Acne, hirsutisme, rash, droge huid, seborrhoea, huidlaesies, contactdermatitis, haarkleurveranderingen, overgevoeligheid op aanbrengingsplaats, pruritus op de toedieningsplaats			Huidreacties[2]

Nier- en urinewegaandoeningen					Urinewegobstructie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen					Spierkrampen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gynaecomastie[1]	Tepelaandoening, prostaatabnormaliteiten, testiculaire pijn, toegenomen frequentie van erecties	Priapisme		Libidoveranderingen, therapie met een hoge dosis van testosteronpreparaten onderbreekt of vermindert spermatogenese vaak op omkeerbare wijze, waardoor de grootte van de testikels afneemt
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Aanbrengingsplaatsreactie	Putjesoedeem			Asthenie, malaise, oedeem, overgevoeligheidsreacties, vaker optreden van waterretentie en oedeem[3]
Onderzoeken	Veranderingen in laboratoriumtests (polycytemie, lipiden), hematocriet verhoogd, hemoglobine verhoogd, rodebloedceltelling verhoogd	PSA verhoogd			Gewichtstoename

1. Kan zich ontwikkelen en persisterend zijn bij patiënten die voor hypogonadisme worden behandeld met testosteron.
2. Huidreacties; vanwege de alcohol in het product, kan frequent aanbrengen op de huid irritatie en een droge huid veroorzaken.
3. Een hoge dosis of langdurig aanbrengen van testosteron leidt soms tot het optreden van waterretentie en oedeem.

Melden 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 :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
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 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 oestrogeenreceptoren 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 geneesmiddel 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 geneesmiddel 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 had aan het eind van een behandelperiode van 112 dagen, waarin de dosis van dit geneesmiddel 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 geneesmiddel gebruikten, was de gemiddelde (± SD) dagelijkse testosteronconcentratie op dag 112 (C_{av}) 561 (± 259) ng/dl, de gemiddelde C_{max} was 845 (± 480) ng/dl en de gemiddelde C_{min} was 334 (± 155) ng/dl. Op dag 182 (dubbelblinde periode) waren de corresponderende concentraties C_{av} 536 (± 236) ng/dl, gemiddelde C_{max} 810 (± 497) ng/dl en gemiddelde C_{min} 330 (± 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 geneesmiddel 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 geneesmiddel gebruikten, was de gemiddelde (± SD) dagelijkse testosteronconcentratie op dag 266 (C_{av}) 459 (± 218) ng/dl, de gemiddelde C_{max} was 689 (± 414) ng/dl en de gemiddelde C_{min} was 305 (± 121) ng/dl. Op dag 364 (verlengde periode met open label) waren de corresponderende concentraties C_{av} 454 (± 193) ng/dl, gemiddelde C_{max} 698 (± 382) ng/dl en gemiddelde C_{min} 302 (± 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

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Multidoseringsverpakking met doseerpomp (bestaande uit een beker van polypropyleen met een met LDPE beklede verpakking) die 88 g gel bevat en minimaal 60 doses aflevert.

Verpakkingsgrootten:
1 verpakking per doos.
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.

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

Besins Healthcare Washingtonstraat 80
1050 Elsene België

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

BE489351

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 2016
Datum van laatste verlenging: 3 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring : 10/2024