SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Testosterone Besins 1.000 mg/4 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 250 mg testosteronundecanoaat, overeenkomend met 157,9 mg testosteron.

Elke injectieflacon met 4 ml oplossing voor injectie bevat 1.000 mg testosteronundecanoaat, overeenkomend met 631,5 mg testosteron.

Hulpstof met bekend effect
2.000 mg benzylbenzoaat per injectieflacon.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, gelige, olieachtige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testosteronsubstitutietherapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie is bevestigd op basis van klinische kenmerken en biochemische tests (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén injectieflacon van Testosterone Besins(overeenkomend met 1.000 mg testosteronundecanoaat) wordt om de 10 tot 14 weken geïnjecteerd.
Bij deze frequentie kunnen injecties de testosteronwaarden toereikend handhaven en leiden ze niet tot accumulatie.

Behandeling starten

De testosteronwaarden in serum moeten worden gemeten vóór aanvang van de behandeling en tijdens het instellen van de behandeling. Afhankelijk van de testosteronwaarden in serum en de klinische symptomen, kan het eerste injectie-interval verminderd worden tot minimaal 6 weken, vergeleken met het aanbevolen bereik van 10 tot 14 weken voor een onderhoudsbehandeling. Met deze oplaaddosis worden toereikende *steady state* testosteronwaarden mogelijk sneller bereikt.

Onderhoudsbehandeling en geïndividualiseerde behandeling
Het injectie-interval moet binnen het aanbevolen bereik zijn van 10 tot 14 weken. Nauwgezette monitoring van de testosteronwaarden in serum is noodzakelijk tijdens de onderhoudsbehandeling. Het is raadzaam om de testosteronwaarden in serum regelmatig te meten.
Metingen moeten gedaan worden aan het einde van een injectie-interval en er moet rekening worden gehouden met klinische symptomen. Deze serumwaarden moeten binnen het onderste derde deel van het normale bereik liggen. Serumwaarden lager dan het normale bereik zouden duiden op de noodzaak van een korter injectie-interval. In geval van hoge serumwaarden kan een langer injectie-interval worden overwogen.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
Testosterone Besins is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten en is niet klinisch geëvalueerd bij mannen jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Geriatrische patiënten
Beperkte gegevens duiden niet op de noodzaak van een doseringsaanpassing bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Het gebruik van Testosterone Besinsis gecontra-indiceerd bij mannen die een levertumor hebben of gehad hebben (zie rubriek 4.3).

Patiënten met een nierfunctiestoornis
Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Wijze van toediening
Voor intramusculair gebruik.

De injecties moeten zeer langzaam worden toegediend (over een periode van twee minuten). Testosterone Besins is uitsluitend bestemd voor intramusculaire injectie. Er moet voor worden gezorgd dat Testosterone Besins diep in de musculus gluteus wordt geïnjecteerd en dat de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen voor intramusculaire toediening worden gevolgd. Extra voorzichtigheid is geboden om intravasale injectie te vermijden (zie rubriek 4.4 ‘Toepassing). De inhoud van een injectieflacon moet onmiddellijk na opening intramusculair worden geïnjecteerd.

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van Testosterone Besins is gecontra-indiceerd bij mannen met:

- androgeenafhankelijk prostaatcarcinoom of mammacarcinoom
- eerdere of huidige levertumoren
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Het gebruik van Testosterone Besinsbij vrouwen is gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Testosterone Besins wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten.
Testosterone Besins mag uitsluitend worden gebruikt als hypogonadisme (hyper- en hypogonadotroop) is aangetoond en als een andere etiologie, verantwoordelijk voor de symptomen, is uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart. Testosteroninsufficiëntie moet duidelijk worden aangetoond met klinische kenmerken (regressie van secundaire seksuele kenmerken, wijziging in de lichaamsbouw, asthenie, verminderd libido,

erectiele disfunctie enz.) en moet worden bevestigd door twee afzonderlijke metingen van testosteron in bloed.

Oudere patiënten
Er is beperkte ervaring met de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Testosterone Besins bij patiënten ouder dan 65 jaar. Momenteel is er een consensus over leeftijdsspecifieke referentiewaarden voor testosteron. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat fysiologische testosteronwaarden in serum lager zijn naarmate de leeftijd toeneemt.

Medisch onderzoek en laboratoriumonderzoek

Medische onderzoeken
Voordat een behandeling met testosteron wordt ingesteld, moeten alle patiënten een gedetailleerd onderzoek ondergaan om een risico op reeds bestaande prostaatkanker te kunnen uitsluiten. Bij patiënten die behandeld worden met testosteron moet ten minste eenmaal per jaar en bij oudere patiënten en bij risicopatiënten (patiënten met klinische of familiale factoren) tweemaal per jaar zorgvuldige en regelmatige monitoring van de prostaatklier en de borst plaatsvinden in overeenstemming met de aanbevolen methodes (digitaal rectaal onderzoek en beoordeling van de PSA-waarde in serum). Lokale richtlijnen voor controle van de veiligheid bij testosteronsubstitutietherapie moeten in acht worden genomen.

Laboratoriumonderzoek
De testosteronwaarde moet bij aanvang en tijdens de behandeling met regelmatige intervallen worden gemonitord. Clinici moeten de dosering individueel aanpassen om ervoor te zorgen dat eugonadale testosteronwaarden gehandhaafd blijven.
Bij patiënten die langdurig met androgenen worden behandeld, moeten ook de volgende laboratoriumparameters regelmatig worden gemonitord: hemoglobine en hematocriet, leverfunctietests en lipidenprofiel (zie rubriek 4.8).

Vanwege de variabiliteit in laboratoriumwaarden moeten alle testosteronmetingen in hetzelfde laboratorium worden uitgevoerd.

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

Testosterone Besins moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij kankerpatiënten met risico op hypercalciëmie (en daarmee gepaard gaande hypercalciurie), vanwege botmetastasen. Regelmatige monitoring van calciumconcentraties in serum wordt aanbevolen bij deze patiënten.

Gevallen van goedaardige en kwaadaardige levertumoren zijn gemeld bij gebruikers van hormonale stoffen zoals androgeenverbindingen. Als er sprake is van ernstige klachten in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale hemorragie bij mannen die Testosterone Besins gebruiken, moet een levertumor deel uitmaken van de differentieel-diagnostische overwegingen.

Hart-, lever- of nierinsufficiëntie
Bij patiënten met hart-, lever- of nierinsufficiëntie of een ischemische hartaandoening kan een behandeling met testosteron ernstige complicaties veroorzaken die worden gekenmerkt door oedeem met of zonder congestief hartfalen. In dat geval moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

Lever- of nierinsufficiëntie
Er is geen onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van dit geneesmiddel aan te tonen bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Daarom moet een testosteronsubstitutietherapie met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Hartinsufficiëntie
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met neiging tot oedeem, bijvoorbeeld in geval van ernstige hart-, lever- of nierinsufficiëntie of een ischemische hartaandoening, omdat een behandeling met androgenen kan leiden tot een verhoogde retentie van natrium en water. In geval van ernstige complicaties die worden gekenmerkt door oedeem met of zonder congestief hartfalen moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Testosteron kan leiden tot een stijging van de bloeddruk en Testosterone Besins moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij mannen met hypertensie.

Stollingsstoornissen
Als algemene regel geldt dat de beperkingen van het gebruik van intramusculaire injecties bij patiënten met verworven of erfelijke bloedingsstoornissen altijd moeten in acht worden genomen.

Van testosteron en derivaten is gemeld dat ze de activiteit versterken van orale anticoagulantia, afgeleid van coumarine (zie ook rubriek 4.5).

Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombofilie of risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), omdat er postmarketingonderzoeken en -meldingen zijn van trombotische voorvallen (bijvoorbeeld diepveneuze trombose, longembolie, oculaire trombose) bij deze patiënten tijdens behandeling met testosteron. Bij patiënten met trombofilie zijn gevallen van VTE gemeld, zelfs tijdens een behandeling met anticoagulantia; daarom moet voortzetting van een behandeling met testosteron na een eerste trombotisch voorval zorgvuldig worden geëvalueerd. In geval van voortzetting van de behandeling moeten verdere maatregelen worden genomen om het individuele risico op VTE tot een minimum te beperken.

Andere aandoeningen
Testosterone Besinsmoet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met epilepsie en migraine, omdat deze aandoeningen kunnen verergeren.

Een verbeterde gevoeligheid voor insuline kan zich voordoen bij patiënten die worden behandeld met androgenen die na substitutietherapie normale testosteronconcentraties in plasma bereiken. Daarom kan het nodig zijn de dosering van hypoglykemische middelen te verlagen.

Bepaalde klinische tekenen (prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, gewichtstoename, langdurige of frequente erecties) kunnen duiden op overmatige blootstelling aan androgenen, waardoor de dosering moet worden aangepast.

Reeds bestaande slaapapneu kan verergeren.

Atleten die worden behandeld voor testosteronsubstitutie bij primair en secundair hypogonadisme bij mannen moeten worden geadviseerd dat het geneesmiddel een werkzame stof bevat die een positieve reactie kan geven bij antidopingtests.

Androgenen zijn niet geschikt voor bevordering van de spierontwikkeling bij gezonde personen of voor het verhogen van fysieke prestaties.

Testosterone Besins moet definitief worden gestaakt als symptomen van overmatige blootstelling aan androgenen blijven aanhouden of opnieuw optreden tijdens een behandeling met het aanbevolen doseringsschema.

Geneesmiddelmisbruik en geneesmiddelafhankelijkheid
Misbruik van testosteron is bekend, doorgaans bij doses die hoger zijn dan aanbevolen voor de goedgekeurde indicatie(s) en in combinatie met andere anabole androgene steroïden. Misbruik van testosteron en andere anabole androgene steroïden kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder cardiovasculaire (in sommige gevallen met fatale afloop), hepatische en/of psychiatrische voorvallen.
Testosteronmisbruik kan leiden tot afhankelijkheid en ontwenningssymptomen bij een aanzienlijke dosisverlaging of abrupte stopzetting van gebruik. Het misbruik van testosteron en andere anabole androgene steroïden houdt ernstige gezondheidsrisico's in en moet worden afgeraden.

Toepassing
Zoals met alle olieachtige oplossingen mag Testosterone Besins uitsluitend intramusculair en zeer langzaam worden geïnjecteerd. Een pulmonale micro-embolie van olieachtige oplossingen kan in zeldzame gevallen leiden tot klachten en verschijnselen zoals hoesten, dyspneu, malaise, hyperhidrose, borstkaspijn, duizeligheid, paresthesie of syncope. Deze reacties kunnen zich voordoen tijdens of onmiddellijk na de injectie en zijn omkeerbaar. Daarom moet de patiënt tijdens en onmiddellijk na elke injectie worden geobserveerd zodat mogelijke tekenen en symptomen van een pulmonale micro-embolie vroeg kunnen worden herkend. Doorgaans bestaat behandeling uit ondersteunende behandeling, bijvoorbeeld door toediening van aanvullende zuurstof.

Vermoedelijke anafylactische reacties na injectie van Testosterone Besinszijn gemeld.

Informatie over hulpstoffen
Dit geneesmiddel bevat 2.000 mg benzylbenzoaat in elke injectieflacon van 4 ml, overeenkomend met 500 mg/ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia
Van testosteron en derivaten is gemeld dat ze de activiteit versterken van orale anticoagulantia, afgeleid van coumarine. Patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld, moeten nauwgezet worden gemonitord, met name aan het begin of het einde van de androgenentherapie. Verhoogde monitoring van de protrombinetijd en INR-bepalingen worden aanbevolen.

Andere interacties
De gelijktijdige toediening van testosteron met ACTH of corticosteroïden kan een versterkend effect hebben op oedeemvorming; daarom moeten deze werkzame stoffen met voorzichtigheid worden toegediend, met name bij patiënten met een hart- of leveraandoening of bij patiënten die neiging hebben tot oedeem.

Interacties bij laboratoriumonderzoek: Androgenen kunnen het gehalte van thyroxinebindende globuline doen afnemen, met als gevolg een lager totaal T4-serumgehalte en een verminderde harsopname van T3 en T4. Vrije schildklierhormoongehaltes blijven echter ongewijzigd en er is geen klinisch bewijs van schildklierdisfunctie.

Insuline en andere antidiabetica
Bij diabetici kunnen androgenen de glucosetolerantie verbeteren en de behoefte aan insuline of andere antidiabetica verminderen (zie rubriek 4.4). Daarom moeten patiënten met diabetes mellitus worden gemonitord, met name aan het begin of einde van de behandeling en met periodieke intervallen tijdens de behandeling met (naam van het product).
Gelijktijdig gebruik van testosteronvervangingstherapie en natrium/glucose-cotransporter-2- remmers (SGLT2-remmers) is in verband gebracht met een verhoogd risico op erytrocytose. Aangezien beide stoffen onafhankelijk van elkaar de hematocrietwaarden kunnen verhogen, is een cumulatief effect mogelijk (zie ook rubriek 4.4). Controle van de hematocriet- en hemoglobinewaarden wordt aanbevolen bij patiënten die beide behandelingen krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Testosteronsubstitutietherapie kan op reversibele wijze spermatogenese verminderen (zie rubriek 4.8 en 5.3).

Zwangerschap en borstvoeding
Testosterone Besins is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen en mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

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

Testosterone Besins heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Raadpleeg ook rubriek 4.4 voor bijwerkingen die verband houden met het gebruik van androgenen.

De frequentst gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met Testosterone Besinszijn acne en injectieplaatspijn.
Een pulmonale micro-embolie van olieachtige oplossingen kan in zeldzame gevallen leiden tot tekenen en symptomen zoals hoesten, dyspneu, malaise, hyperhidrose, borstkaspijn, duizeligheid, paresthesie of syncope. Deze reacties kunnen zich voordoen tijdens of onmiddellijk na de injectie en zijn omkeerbaar. Gevallen waarvan het bedrijf of de melder vermoedt dat het een pulmonale micro-embolie door vettigheid betreft, zijn in zeldzame gevallen gemeld in klinische onderzoeken (bij ≥ 1/10.000 en < 1/1.000 injecties) evenals bij postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Vermoedelijke anafylactische reacties na injectie van Testosterone Besinszijn gemeld.

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

Tabel 1 hieronder geeft bijwerkingen weer volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse (MedDRA SOC's) die met Testosterone Besins zijn gemeld. De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek en worden gedefinieerd als vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100) en zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000). De bijwerkingen werden geregistreerd in 6 klinische onderzoeken voor vergunning voor het in de handel brengen (N=422) en worden beschouwd op zijn minst een oorzakelijk verband te hebben met Testosterone Besins.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1: Gecategoriseerde, relatieve frequentie van mannen met bijwerkingen, volgens MedDRA-SOC – gebaseerd op gepoolde gegevens van zes klinische onderzoeken, N=422 (100,0%), d.w.z. N=302 hypogonadale mannen behandeld met i.m. injecties van 4 ml en N=120 met 3 ml TU 250 mg/ml

Systeem/orgaanklasse	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Bloed en lymfestelselaandoeningen	Polycytemie Hematocriet verhoogd* Rodebloedceltelling verhoogd* Hemoglobine verhoogd*		
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewicht verhoogd	Gestimuleerde eetlust Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Hypercholesterolemie Bloed triglyceriden verhoogd Bloed cholesterol verhoogd	
Psychische stoornissen		Depressie Emotionele stoornis Insomnia Rusteloosheid Agressie Prikkelbaarheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Migraine Tremor	
Bloedvataandoeningen	Opvliegers	Hart- en vaataandoening Hypertensie Duizeligheid	

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchitis Sinusitis Hoesten Dyspneu Snurken Dysfonie	Pulmonale micro-olie-embolie
Maagdarmstelselaandoeningen		Diarree Nausea	
Lever- en galaandoeningen		Leverfunctietests abnormaal Aspartaataminotransferase verhoogd	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Alopecia Erytheem Rash[1] Pruritus Droge huid	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie Pijn in extremiteit Spieraandoeningen[2] Skeletspierstijfheid Bloed creatinefosfokinase verhoogd	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urine flow verminderd Urineretentie Urinewegaandoening Nachtelijke mictie Dysurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Prostaatspecifiek antigeen verhoogd Prostaatonderzoek abnormaal Prostaathyperplasie, benigne	Prostaatdysplasie Prostaatinduratie Prostatitis Prostaataandoening Libidostoornis Testiculaire pijn Borstverharding Borstpijn Gynaecomastie Oestradiol verhoogd Bloed testosteron verhoogd	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Diverse soorten injectieplaatsreacties[3]	Vermoeidheid Asthenie Hyperhidrose[4]	

* De respectieve frequentie is waargenomen in verband met het gebruik van producten die testosteron bevatten.
De geschiktste MedDRA-term voor de beschrijving van een bepaalde bijwerking wordt vermeld. Synoniemen of gerelateerde aandoeningen worden niet vermeld, maar er moet wel rekening mee worden gehouden.
[1] Rash, inclusief rash papulair
[2] Spieraandoeningen: spierspasmen, spierverrekking en myalgie
[3] Diverse soorten van injectieplaatsreactie: injectieplaatspijn, ongemak op injectieplaats, injectieplaatspruritus, injectieplaatserytheem, injectieplaatshematoom, injectieplaatsirritatie, injectieplaatsreactie
[4] Hyperhidrose: hyperhidrose en nachtzweet

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Een pulmonale micro-embolie van olieachtige oplossingen kan in zeldzame gevallen leiden tot klachten en verschijnselen zoals hoesten, dyspneu, malaise, hyperhidrose, borstkaspijn, duizeligheid, paresthesie of syncope. Deze reacties kunnen zich voordoen tijdens of onmiddellijk na de injecties en zijn omkeerbaar. Gevallen waarvan het bedrijf of de melder vermoedt dat het een pulmonale micro-embolie door vettigheid betreft, zijn in zeldzame gevallen gemeld in klinische onderzoeken (bij ≥ 1/10.000 en < 1/1.000 injecties) evenals bij postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Bovendien zijn de hierboven vermelde bijwerkingen, zenuwachtigheid, vijandigheid, slaapapneu, diverse huidreacties waaronder seborrhoea, haargroei toegenomen, toegenomen frequentie van erecties en in zeer zeldzame gevallen geelzucht gemeld tijdens behandeling met preparaten die testosteron bevatten.

Therapie met hoge doses van testosteronpreparaten onderbreekt of vermindert doorgaans vaak op omkeerbare wijze spermatogenese, waardoor de grootte van de testikels vermindert; testosteronsubstitutietherapie van hypogonadisme kan in zeldzame gevallen persisterende, pijnlijke erecties (priapisme) veroorzaken. Door hoog gedoseerde of langdurige toediening van testosteron neemt af en toe de incidentie van waterretentie en oedeem toe.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten:
www.fagg.be

4.9 Overdosering

Na overdosering hoeft geen specifieke therapeutische maatregel te worden genomen, behalve stopzetting van de therapie met het geneesmiddel of een dosisverlaging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: androgenen, 3-oxo-androsteen(4)derivaten
ATC-code: G03BA03.

Testosteronundecanoaat is een ester van het natuurlijk voorkomende androgeen, testosteron. De actieve vorm, testosteron, wordt gevormd door afsplitsing van de zijketen.

Testosteron is het belangrijkste androgeen van de man, dat hoofdzakelijk in de testikels en in geringe mate in de bijnierschors wordt gesynthetiseerd.

Testosteron is verantwoordelijk voor de expressie van de mannelijke kenmerken gedurende de ontwikkeling in de foetale periode, de vroege kinderjaren en de puberteit en daarna voor het handhaven van het mannelijke fenotype en de androgeenafhankelijke functies (bijvoorbeeld spermatogenese, secundaire geslachtsklieren). Het vervult ook functies in bijvoorbeeld de huid, de spieren, het skelet, de nieren, de lever, het beenmerg en het centrale zenuwstelsel.

Afhankelijk van het doelorgaan is het werkingsspectrum van testosteron voornamelijk androgeen (bijvoorbeeld prostaat, zaadblaasjes, epididymis) of eiwitanabool (spieren, bot, hematopoëse, nieren, lever).

In sommige organen treden de effecten van testosteron op na perifere conversie van testosteron naar oestradiol, dat zich dan aan oestrogeenreceptoren in de kern van de doelcel bindt, bijvoorbeeld hypofyse, vet, hersenen, bot en testiculaire leydigcellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Testosterone Besinsis een intramusculair toegediend depotpreparaat van testosteronundecanoaat en omzeilt daardoor het *first-pass* effect. Na intramusculaire injectie met testosteronundecanoaat als olieachtige oplossing wordt de stof geleidelijk vrijgegeven uit het depot en wordt deze door serumesterasen vrijwel volledig gesplitst in testosteron en undecaanzuur. Eén dag na toediening kan al een verhoging van de serumwaarden van testosteron boven de basale waarden worden waargenomen.

Steady state condities
Na de eerste intramusculaire injectie van 1.000 mg testosteronundecanoaat bij hypogonadale mannen werden gemiddelde C_{max}-waarden van 38 nmol/l (11 ng/ml) bereikt na 7 dagen. De tweede dosis werd 6 weken na de eerste injectie toegediend en maximale testosteronconcentraties van ongeveer 50 nmol/l (15 ng/ml) werden bereikt. Een constant doseringsinterval van 10 weken werd gehandhaafd gedurende de 3 volgende toedieningen en tussen de derde en vijfde toediening werden *steady state* condities bereikt. Gemiddelde C_{max}- en C_{min}-waarden van testosteron bij *steady state* waren respectievelijk ongeveer 37 nmol/l (11 ng/ml) en 16 nmol/l (5 ng/ml). De mediane intra- en interindividuele variabiliteit (variatiecoëfficiënt, %) van C_{min}-waarden bedroeg respectievelijk 22% (bereik: 9-28%) en 34% (bereik: 25-48%).

Distributie

In het serum van mannen wordt ongeveer 98% van het circulerende testosteron gebonden aan sekshormoonbindende globuline (SHBG) en albumine. Alleen de vrije testosteronfractie wordt als biologisch actief beschouwd. Na intraveneuze infusie van testosteron bij oudere mannen bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd van testosteron ongeveer één uur en werd een schijnbaar distributievolume van ongeveer 1,0 l/kg vastgesteld.

Biotransformatie

Testosteron dat door estersplitsing van testosteronundecanoaat wordt gegenereerd, wordt op dezelfde manier gemetaboliseerd en uitgescheiden als endogeen testosteron. Het undecaanzuur wordt op dezelfde manier als andere alifatische carboxylzuren gemetaboliseerd door ß-oxidatie. De belangrijkste actieve metabolieten van testosteron zijn oestradiol en dihydrotestosteron.

Eliminatie

Testosteron ondergaat een uitgebreid hepatisch en extrahepatisch metabolisme. Na toediening van radioactief gelabeld testosteron verschijnt ongeveer 90% van de radioactiviteit in de urine als glucuronzuur- en zwavelzuurconjugaten en verschijnt 6% in de feces na het doorlopen van de enterohepatische cyclus. Geneesmiddelen in de urine omvatten onder andere androsteron en etiocholanolon. Na intramusculaire toediening van deze depotformulering wordt de vrijgiftesnelheid gekenmerkt door een halfwaardetijd van 90 ± 40 dagen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken hebben geen andere effecten aan het licht gebracht dan degene die verklaard kunnen worden op basis van het hormoonprofiel van Testosterone Besins.

Testosteron bleek *in vitro* niet mutageen te zijn bij gebruik van het omgekeerde mutatiemodel (amestest) of hamsterovariumcellen. Bij onderzoeken op laboratoriumdieren werd een verband gevonden tussen een behandeling met androgenen en bepaalde kankers. Onderzoeksgegevens bij ratten hebben verhoogde incidenties van prostaatkanker na behandeling met testosteron getoond.

Het is bekend dat geslachtshormonen de ontwikkeling van bepaalde door bekende carcinogene stoffen geïnduceerde tumoren in de hand werken. De klinische betekenis van deze laatste waarneming is niet bekend.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij knaagdieren en primaten hebben aangetoond dat een behandeling met testosteron de vruchtbaarheid kan verminderen door dosisafhankelijke onderdrukking van de spermatogenese.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzylbenzoaat
Geraffineerde ricinusolie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Het geneesmiddel moet onmiddellijk na opening worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen injectieflacon met een broombutyl injectiestop, verzegeld met een aluminium *flip-off* dop met een oranje plastic schijf.
Verpakkingsgrootte: 1 x 4 ml

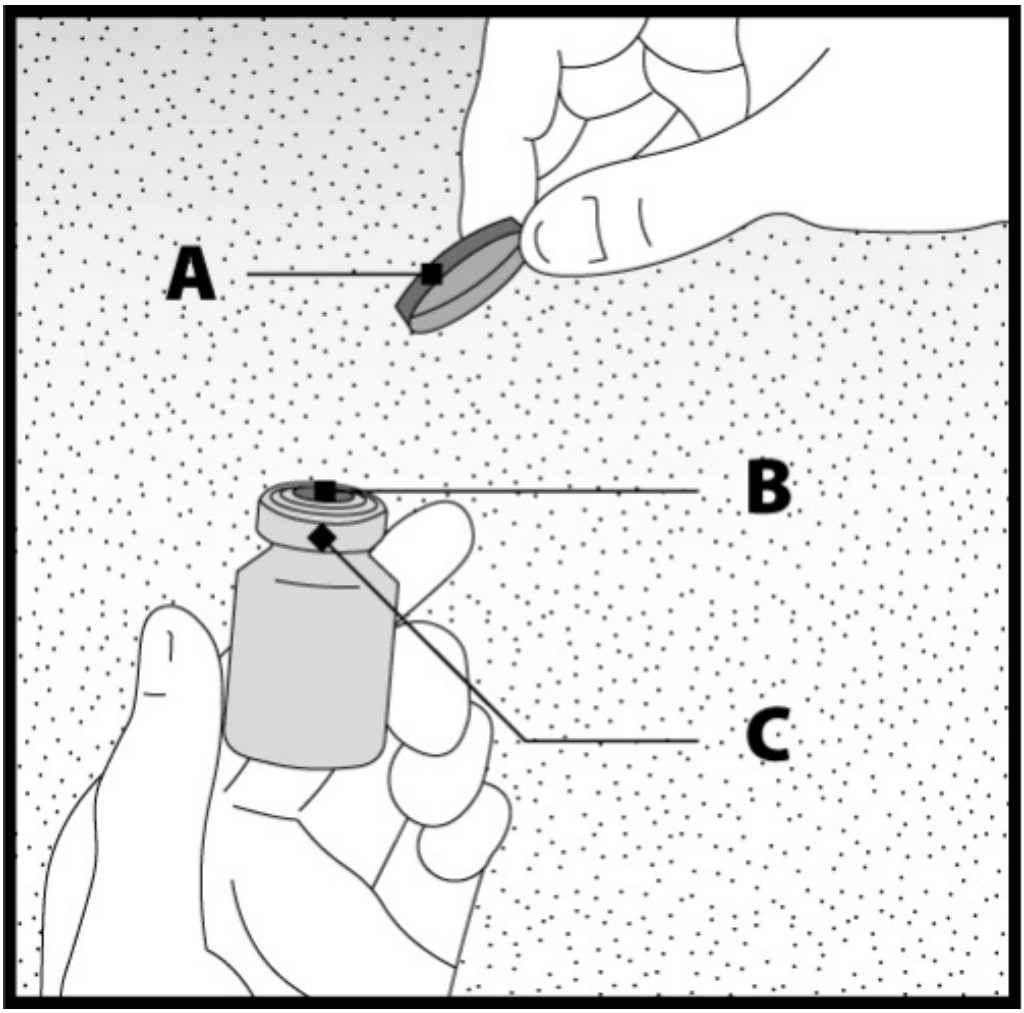
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij koude bewaartemperaturen is het mogelijk dat de eigenschappen van deze oplossing op oliebasis tijdelijk veranderen (bijvoorbeeld hogere viscositeit, vertroebeling). Indien bewaard bij een koude temperatuur, moet het product vóór gebruik op kamer- of lichaamstemperatuur gebracht worden.

De oplossing voor intramusculaire injectie moet vóór gebruik visueel geïnspecteerd worden en alleen heldere oplossingen, vrij van deeltjes, mogen gebruikt worden.

Het geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik en alle ongebruikte oplossing dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

De injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De inhoud van een injectieflacon moet onmiddellijk na optrekken in de spuit intramusculair worden geïnjecteerd. Na verwijdering van de plastic dop (A) mogen de metalen ring (B) en de krimpdop (C) niet worden verwijderd.



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

Besins Healthcare SA
Washingtonstraat 80
1050 Elsene
België

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

BE662099

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/12/2023
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

datum van de goedkeuring van de tekst: 02/2026