

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Testarzon 20 mg/g transdermale gel

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén gram gel bevat 20 mg testosteron. Eén pompdosering levert 1,15 g (1,25 ml) gel, overeenkomend met 23 mg testosteron.

Hulpstof met bekend effect: Eén gram gel bevat 0,2 g propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Transdermale gel.

Homogene, doorschijnende tot licht opaalachtige gel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Testosteronsubstitutie therapie voor hypogonadisme bij volwassen mannen, wanneer een tekort aan testosteron bevestigd is door klinische kenmerken en biochemische tests.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen

De aanbevolen startdosis Testarzon is 23 mg testosteron eenmaal per dag (één pompdosering). Om een correcte dosis te garanderen, moet de serumtestosteronspiegel regelmatig worden gemeten en de dosis getitreerd om de eugonadale serumtestosteronspiegel te handhaven (zie rubriek 4.4).

De serumtestosteronspiegel moet 2 tot 4 uur na toediening worden gemeten ongeveer 14 dagen en 35 dagen na aanvang van de behandeling of na aanpassing van de dosis. Als de serumtestosteronspiegel minder dan 17,3 nmol/l (500 ng/dl) bedraagt, kan de dagelijkse dosis Testarzon worden verhoogd met één pompdosering. Als de serumtestosteronspiegel meer dan 36,4 nmol/l (1050 ng/dl) bedraagt, kan de dagelijkse dosis Testarzon worden verminderd met één pompdosering.

Dosistitratie moet gebaseerd zijn op zowel de serumtestosteronspiegel als de aanwezigheid van klinische tekenen en symptomen die verband houden met het tekort aan testosteron.

Oudere mannen

Dezelfde dosis als voor volwassenen. Toch moet ermee rekening worden gehouden dat de fysiologische testosteronspiegel afneemt naarmate de leeftijd stijgt (zie rubriek 4.4).

Maximale aanbevolen dosis

De maximale aanbevolen dosis is 69 mg testosteron per dag, wat overeenkomt met drie pompdoseringen.

Patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van dit geneesmiddel aan te tonen bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie. Daarom moet een testosteronsubstitutie therapie met voorzichtigheid worden ingesteld bij deze patiënten (zie rubriek 4.4). Na behandeling met Testarzon is de testosteronspiegel bij personen met een licht of matig verminderde nierfunctie en personen met een normale nierfunctie vergelijkbaar (zie rubriek 5.2).

Vrouwelijke patiënten

Testarzon is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Pediatrische patiënten

Testarzon is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en is niet klinisch geëvalueerd bij mannelijke personen jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Transdermaal gebruik.

Testarzon is een gel die, met behulp van de applicator, op de bovenarm en de schouder moet worden aangebracht. Patiënten moeten de instructie krijgen om Testarzon niet met de vingers of de handen aan te brengen.

Een nieuwe pomp ontluchten

Om een correcte dosis te garanderen, moeten patiënten de instructie krijgen om elke nieuwe pomp vóór het eerste gebruik te ontluchten door de pompkop – boven een papieren doekje – helemaal in te drukken totdat de gel verschijnt. Gooi de eerste gel weg. Gooi ook het gebruikte papieren doekje veilig weg.

Aanbrenging

Met behulp van de applicator moet Testarzon eenmaal per dag op ongeveer hetzelfde tijdstip, bij voorkeur 's morgens, worden aangebracht op schone, droge en intacte huid van de bovenarm en de schouder. Er wordt een kleinere hoeveelheid testosteron vrijgegeven als Testarzon op de buik of de dij aangebracht wordt. Daarom wordt het niet aanbevolen om te wisselen van aanbrengplaats (zie rubriek 5.2).

Om de gel aan te brengen nadat het dopje van de applicator verwijderd is, moet de pompkop eenmaal volledig worden ingedrukt over de applicatorkop. Patiënten moeten de instructie krijgen om de hoeveelheid van slechts één pompdosering per keer op de applicator aan te brengen. De applicator moet worden gebruikt om de gel gelijkmatig te verdelen over het maximale oppervlak van één bovenarm en schouder, zodat er geen gel in contact komt met de handen. Wanneer meer dan één pompdosering vereist is om de dagelijkse dosis te bereiken, wordt de procedure herhaald op de andere bovenarm en schouder.

Dosis

23 mg
(pomp eenmaal
indrukken)

46 mg
(pomp tweemaal
indrukken)

Wijze van aanbrenging

Breng één pompdosering aan op een bovenarm en schouder.

Breng één pompdosering aan op een bovenarm en schouder.

Herhaal de handeling om een tweede pompdosering aan te brengen op de andere bovenarm en schouder.

Breng één pompdosering aan op een bovenarm en schouder.

69 mg
(pomp driemaal
indrukken)

Herhaal de handeling om een tweede pompdosering aan te brengen op de andere bovenarm en schouder.

Herhaal de handeling opnieuw om een derde pompdosering aan te brengen op de eerste bovenarm en schouder.

De applicator reinigen

Na gebruik moet de applicator worden gereinigd met een doekje en het beschermdopje terug op de applicatorkop worden gezet. Het gebruikte papieren doekje moet veilig worden weggegooid en het product moet veilig buiten het bereik van kinderen worden bewaard.

Na aanbrenging

Als de gel tijdens het aanbrengen in contact komt met de handen, moeten patiënten de instructie krijgen om hun handen meteen te wassen met water en zeep nadat Testarzon aangebracht is.

Patiënten moet worden aanbevolen om de aanbrengplaats volledig te laten opdrogen voordat zij zich aankleden.

Patiënten moet worden aanbevolen om minstens 2 uur te wachten met douchen, zwemmen of baden om zo een verminderde absorptie van testosteron te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Om onbedoelde overdracht op anderen te voorkomen, moeten patiënten kleren dragen die de aanbrengplaats steeds bedekt.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, propyleenglycol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gekend of vermoedelijk borst- of prostaatkarcinoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Testarzon mag alleen worden gebruikt als mannelijk hypogonadisme aangetoond is en als andere etiologie, verantwoordelijk voor de symptomen, uitgesloten is voordat de behandeling gestart wordt. Het tekort aan testosteron moet duidelijk aangetoond zijn door klinische kenmerken (regressie van secundaire geslachtskenmerken, verandering in lichaamsbouw, asthenie, verminderd libido, erectiestoornissen ...) en bevestigd door twee afzonderlijke metingen van de bloedtestosteronspiegel alvorens een testosteronsubstitutie therapie in te stellen, inclusief een behandeling met Testarzon.

Alvorens te starten met de testosteronsubstitutie therapie, moeten alle patiënten grondig worden onderzocht om het risico op reeds bestaande prostaatkanker uit te sluiten.

Bij patiënten die testosterontherapie krijgen, moet volgens de aanbevolen methoden (rectaal toucher en bepaling van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) in serum) minstens eenmaal per jaar, en bij oudere patiënten en risicopatiënten (met klinische of familiale risicofactoren) tweemaal per jaar, een zorgvuldige en regelmatige monitoring van de prostaatklier en borst worden uitgevoerd.

De testosteronspiegel moet vóór aanvang van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling worden gemonitord. Clinici moeten de dosering per patiënt zo aanpassen, dat de eugonadale testosteronspiegel gehandhaafd wordt. Bepaalde klinische tekenen (prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, gewichtstoename, langdurige of veelvuldige erecties) kunnen wijzen op een overmatige blootstelling aan androgenen, wat een aanpassing van de dosering vereist.

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

Testarzon moet voorzichtig worden gebruikt bij kankerpatiënten met een risico op hypercalciëmie (en geassocieerde hypercalciurie), als gevolg van botmetastasen. Bij deze patiënten wordt regelmatige monitoring van de serumcalciumspiegel aanbevolen.

Testarzon is geen behandeling voor steriliteit of impotentie bij mannen.

Er is beperkte ervaring in de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van Testarzon bij patiënten ouder dan 65 jaar. Momenteel bestaat er geen consensus over leeftijdsspecifieke referentiewaarden voor testosteron. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat de fysiologische serumtestosteronspiegel afneemt naarmate de leeftijd stijgt.

Testosteron kan een stijging van de bloeddruk veroorzaken. Daarom moet Testarzon voorzichtig worden gebruikt bij mannen met hypertensie.

Bij patiënten die lijden aan ernstige hart-, lever- of nierinsufficiëntie of een ischemische hartziekte, kan een behandeling met testosteron ernstige complicaties veroorzaken die gekenmerkt worden door oedeem met of zonder congestief hartfalen. In dat geval moet de behandeling meteen worden gestaakt.

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.

Testosteron moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een ischemische hartziekte, epilepsie en migraine omdat deze aandoeningen kunnen verergeren.

Er zijn gepubliceerde meldingen van een verhoogd risico op slaapapneu bij hypogonadale mannen die behandeld zijn met testosteronesters, in het bijzonder bij personen met risicofactoren zoals obesitas of een chronische ademhalingsaandoening.

Als de patiënt een ernstige reactie op de aanbrenghaars ontwikkelt, moet de behandeling worden herzien en, indien nodig, gestaakt.

Bij patiënten die een langdurige androgeentherapie krijgen, moeten de volgende laboratoriumparameters ook regelmatig worden gemonitord: hemoglobine en hematocriet, leverfunctietests en lipidenprofiel.

Testarzon mag niet worden gebruikt bij vrouwen vanwege de mogelijk viriliserende effecten.

Aangezien wassen na aanbrenging van Testarzon de testosteronspiegel vermindert, wordt de patiënt aanbevolen zich minstens 2 uur na aanbrenging van Testarzon niet te wassen of te douchen. Wanneer de patiënt zich toch wast binnen de 2 uur na aanbrenging van de gel, kan de absorptie van testosteron verminderd zijn.

Testarzon bevat propyleenglycol, wat huidirritatie kan veroorzaken.

Testavan bevat ethanol. Dit geneesmiddel bevat 538.70 mg alcohol (ethanol) in elke dosis van 1.15 g, wat overeenkomt met 468.40 mg/g (46.84 w/w). Het kan een branderig gevoel veroorzaken op beschadigde huid.

Producten op basis van alcohol waaronder Testarzon zijn ontvlambaar. Vermijd daarom vuur, vlammen of roken zolang de gel niet opgedroogd is.

Mogelijkheid tot overdracht

Als er geen voorzorgen genomen zijn, kan testosterongel door nauw huid-op-huidcontact worden overgedragen op andere personen. Bij herhaald contact (onbedoelde androgenisatie) kan dit leiden tot een verhoogde serumtestosteronspiegel en mogelijke bijwerkingen (bv. groei van gezichts- en/of lichaamsbeharing, acne, verlaging van de stem, onregelmatige menstruele cyclus).

De arts moet de patiënt zorgvuldig inlichten over het risico op testosteronoverdracht en de veiligheidsinstructies (zie onder). Testarzon mag niet voorgeschreven worden aan patiënten bij wie het risico op therapieontrouw betreffende de veiligheidsinstructies groot is (bv. ernstig alcoholisme, drugmisbruik, ernstige psychische stoornissen).

Deze overdracht wordt voorkomen door kleren te dragen die de aanbrengplaats bedekken, of een douche te nemen vóór contact.

Daarom worden de volgende voorzorgen aanbevolen:

Voor de patiënt:

- Gebruik de applicator voor een handenvrije aanbrenging om het risico op secundaire blootstelling aan testosteron te verminderen.
- Als de gel tijdens het aanbrengen in contact gekomen is met uw handen, was dan uw handen grondig met zeep en water na aanbrenging van de gel.
- Bedek de aanbrengplaats met kleren zodra de gel opgedroogd is.
- Neem een douche vóór elke situatie waarin huid-op-huidcontact met een andere persoon verwacht wordt.

Voor personen die niet behandeld worden met Testarzon:

- Als er contact was met een aanbrengplaats die niet gewassen is of niet bedekt is met kleren, was dan het huidoppervlak waarop testosteron kan overgedragen zijn, zo snel mogelijk met zeep en water.
- Meld de ontwikkeling van tekenen van overmatige blootstelling aan androgenen, zoals acne of gewijzigde beharing.

Om de veiligheid van de partner te verhogen, moet de patiënt worden aanbevolen om bijvoorbeeld een T-shirt te dragen dat de aanbrengplaats bedekt tijdens de contactperiode of een douche te nemen vóór de geslachtsgemeenschap.

Bovendien wordt het aanbevolen tijdens contactperioden met kinderen een T-shirt te dragen dat de aanbrengplaats bedekt, om zo het risico op besmetting van de kinderhuid te voorkomen.

Zwangere vrouwen moeten elk contact vermijden met aanbrengplaatsen die met Testarzon behandeld zijn. In geval van zwangerschap van de partner moet de patiënt nog meer aandacht schenken aan de voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.6).

Patiënten moeten worden gewaarschuwd om het gebruik van bodylotion en zonnebrandproducten op de aanbrengplaats tot een minimum te beperken, op het moment van en net na de aanbrenging van Testarzon gel.

Interacties met laboratoriumtests: Androgenen kunnen de concentratie aan thyroxinebindend globuline verlagen, wat leidt tot een lagere concentratie aan totale thyroxine (T₄) in het serum en een hogere harsopname van tri-joodthyronine (T₃) en T₄. De concentratie aan vrij schildklierhormoon blijft onveranderd en er is geen klinisch bewijs voor een schildklierdisfunctie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij een gelijktijdige toediening van androgenen en anticoagulantia kunnen de antistollingseffecten toenemen. Bij patiënten die orale anticoagulantia toegediend krijgen, moet hun INR (*International*

Normalized Ratio) nauwgezet worden gemonitord, in het bijzonder bij aanvang of staking van de androgeenbehandeling.

Gelijktijdige toediening van testosteron en adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of corticosteroïden kan het risico op oedeemvorming verhogen. Daarom moeten deze geneesmiddelen met voorzichtigheid worden toegediend, in het bijzonder bij patiënten met een hart-, nier- of leveraandoening.

Er kan een verbeterde insulinegevoeligheid optreden bij patiënten die behandeld worden met androgenen en een normale plasmatestosteronspiegel bereiken na de substitutietherapie.

Er is geen onderzoek naar interacties met bodylotions en zonnebrandproducten uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Testarzon is alleen bestemd voor gebruik bij mannen.

Er is geen klinisch onderzoek met Testarzon uitgevoerd om de mannelijke vruchtbaarheid te beoordelen. Spermatogenese kan reversibel worden onderdrukt met Testarzon (zie rubriek 5.3).

Zwangere vrouwen moeten huidcontact vermijden met aanbrengplaatsen die met Testarzon behandeld zijn (zie rubriek 4.4).

Als de ongewassen of onbedekte huid waar Testarzon op aangebracht is, wel in rechtstreeks contact komt met de huid van een zwangere vrouw, moet het volledige contactgebied bij de vrouw meteen met zeep en water worden gewassen.

Testarzon kan viriliserende effecten op de foetus induceren.

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

Testarzon heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische fase 2- en fase 3-studies die tot 9 maanden duurden, waren reacties op de aanbrengplaats (4%), waaronder rash, erytheem, pruritus, dermatitis, droogheid en huidirritatie. De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig in ernst.

b. Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die in klinische fase 2- en fase 3- studies met Testarzon gemeld zijn, worden in de volgende tabel weergegeven. Alle gemelde bijwerkingen met een vermoedelijk verband worden per klasse gerangschikt en weergegeven volgens de volgende frequentie: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Aan Testarzon gerelateerde bijwerkingen die tijdens klinische studies gemeld zijn in meer dan één geval (n = 379)

MedDRA systeem/orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	reactie op de aanbrengplaats (inclusief rash, erytheem, pruritus, dermatitis, droogheid en huidirritatie)	

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, Afdeling Vigilantie

Postbus 97, B-1000 Brussel, Madou

website: www.eenbijwerkingmelden.be – e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

In klinische studies zijn er geen gevallen van overdosering met Testarzon gemeld.

Symptomen

Klinische tekenen zoals prikkelbaarheid, zenuwachtigheid, gewichtstoename, langdurige of frequente erectie kunnen wijzen op een overmatige blootstelling aan androgenen. Daarom moet de serumtestosteronspiegel worden gemeten.

Behandeling

Behandeling van overdosering bestaat uit de stopzetting van Testarzon, samen met de juiste symptomatische en ondersteunende zorg.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: androgenen, ATC-code: G03B A03.

Testosteron en dihydrotestosteron (DHT), endogene androgenen, zijn verantwoordelijk voor de normale groei en ontwikkeling van de mannelijke geslachtsorganen en de handhaving van de secundaire geslachtskenmerken. Deze effecten omvatten groei en ontwikkeling van de prostaat, de zaadblaasjes, de penis en het scrotum, ontwikkeling van mannelijke haargroei op gezicht, borst, oksels en schaamstreek, vergroting van de larynx, verdikking van de stembanden, en veranderingen in de lichaamsmusculatuur en vetverdeling.

Onvoldoende afscheiding van testosteron als gevolg van testiculair falen, hypofysepathologie, gonadotropine-releasing-hormoondeficiëntie of luteïniserend-hormoon-releasing-hormoondeficiëntie leidt tot mannelijk hypogonadisme en een lage serumtestosteronspiegel. Symptomen geassocieerd met een lage testosteronspiegel zijn een afgenomen seksueel verlangen met of zonder impotentie, vermoeidheid, verlies van spiermassa, depressieve stemming en regressie van secundaire geslachtskenmerken.

Herstel van de testosteronspiegel tot binnen de referentiewaarden kan na verloop van tijd leiden tot een toename van de spiermassa, verbeterde stemming, toegenomen seksueel verlangen, verhoogd libido en verbeterde seksuele functie, inclusief seksuele prestaties en het aantal spontane erecties.

Tijdens exogene toediening van testosteron aan gezonde mannen kan de endogene afscheiding van testosteron afnemen door feedbackinhibitie van het hypofysaire luteïniserend hormoon (LH). Bij hoge doses exogene androgenen kan ook de spermatogenese worden onderdrukt door inhibitie van het hypofysaire follikelstimulerend hormoon (FSH).

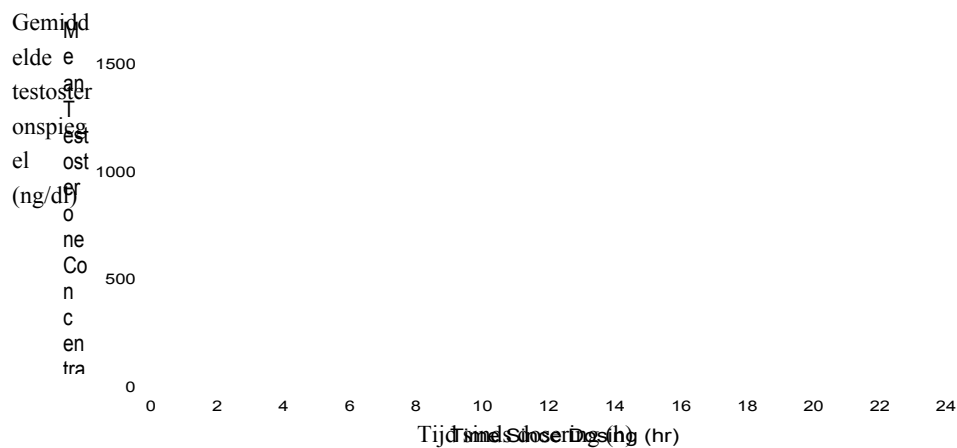
Toediening van androgenen veroorzaakt retentie van natrium, stikstof, kalium en fosfor alsook een verlaagde uitscheiding van calcium in urine. Er zijn meldingen dat androgenen het eiwitkatabolisme verhogen en het eiwitkatabolisme verlagen. De stikstofbalans verbetert alleen als er voldoende

calorieën en eiwitten ingenomen worden. Er zijn meldingen dat androgenen de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren door de productie van erythropoëtine te verhogen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Testarzon levert fysiologische hoeveelheden testosteron met een niveau van circulerend testosteron dat vergelijkbaar is met het normale niveau bij gezonde mannen (d.w.z. 300 – 1050 ng/dl). Testarzon is beoordeeld in een multicentrische, open-label, klinische fase 3-studie van 120 dagen (studie 000127) bij 159 hypogonadale mannen met een leeftijd van 18 tot 75 jaar (gemiddelde leeftijd: 54,1 jaar). De proefpersonen waren blank (77%), zwart (20%), Aziatisch (2%) en multiraciaal (1%). Tijdens de fase 3-studie, aan het einde van een behandelingsperiode van 90 dagen waarin de dosis Testarzon kon worden getitreerd op basis van de totale testosteronspiegel, vertoonde 76,1% van de mannen een gemiddelde testosteronspiegel gedurende 24 uur (C_{ave}) binnen het eugonadale bereik (300 – 1050 ng/dl).

Het profiel van de gemiddelde testosteronspiegel op dag 90 wordt weergegeven in figuur 1, terwijl de farmacokinetische parameters voor de totale testosteronspiegel op dag 90 voor elke dosis Testarzon samengevat zijn in tabel 1.



Figuur 1: Gemiddelde serumtestosteronspiegel ± SD op dag 90 na dosistitratie van Testarzon

Tabel 1: Farmacokinetische parameters voor de totale testosteronspiegel op dag 90 na titratie, studie 000127 volledige analyseset

Dosis Testarzon op dag 90	n	C_{min} (ng/dl) Gemiddelde ± SD	C_{ave} (ng/dl) Gemiddelde ± SD	C_{max} (ng/dl) Gemiddelde ± SD	T_{max} (h) Mediaan
23 mg	5	191 ± 49	368 ± 121	721 ± 254	4,02
46 mg	45	277 ± 140	506 ± 207	1228 ± 640	2,02
69 mg	89	229 ± 82	438 ± 164	1099 ± 595	2,08

C_{min} : minimumconcentratie

C_{ave} : gemiddelde concentratie gedurende 24 uur

C_{max} : maximumconcentratie

T_{max} : tijd waarop de maximumconcentratie bereikt wordt

SD: standaarddeviatie

Absorptie

Testarzon zorgt voor de transdermale vrijgave van testosteron, met een mediane T_{\max} van ongeveer 2 tot 4 uur na dosering. De totale testosteronspiegel keert ongeveer 12 uur na aanbrenging terug naar de waarden van vóór de dosering en er treedt geen accumulatie op na dagelijkse aanbrenging gedurende 10 dagen. Aanbrenging op de bovenarm en schouder leidt tot een hogere serumtestosteronspiegel in vergelijking met aanbrenging op de buik of binnenkant van de dij. De gemiddelde C_{\max} bedroeg respectievelijk 926, 451 en 519 ng/dl, en de gemiddelde C_{ave} respectievelijk 557, 372 en 395 ng/dl.

Fase 2-onderzoeksresultaten tonen aan dat de totale testosteronspiegel gestegen is met een toenemende dosis na dagelijkse aanbrenging van 23, 46 en 69 mg Testarzon.

Distributie

Circulerend testosteron wordt in het serum hoofdzakelijk gebonden aan geslachtshormoonbindend globuline (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) en albumine. De albuminegebonden fractie van testosteron scheidt zich gemakkelijk af van albumine en wordt verondersteld biologisch actief te zijn. Het aan SHBG gebonden deel testosteron wordt niet beschouwd als biologisch actief. Ongeveer 40% van het testosteron in plasma is gebonden aan SHBG, 2% blijft ongebonden (vrij) en de rest wordt gebonden aan albumine en andere eiwitten.

Biotransformatie

Zoals gemeld in de literatuur, schommelt de halfwaardetijd van testosteron behoorlijk, gaande van 10 tot 100 minuten.

Testosteron wordt via twee verschillende wegen gemetaboliseerd tot diverse 17-ketosteroïden. De belangrijkste actieve metabolieten van testosteron zijn oestradiol en dihydrotestosteron (DHT).

Eliminatie

Ongeveer 90% van intramusculair toegediend testosteron wordt in urine uitgescheiden als glucuronzuur- en zwavelzuurconjugaten van testosteron en zijn metabolieten. Ongeveer 6% per dosis wordt, meestal in ongeconjugeerde vorm, via de feces uitgescheiden.

Effect van douchen

Een douche 1 uur en 2 uur na aanbrenging van Testarzon verminderde C_{ave} met respectievelijk 19,2% en 14,3%, vergeleken met proefpersonen die geen douche namen na aanbrenging van Testarzon. Een douche 6 uur na aanbrenging van Testarzon leidde niet tot een afname van C_{ave} .

Nierfunctie

Proefpersonen met een normale nierfunctie en proefpersonen met een licht en matig verminderde nierfunctie vertoonden een vergelijkbare C_{ave} en C_{\max} voor testosteron. Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische studies duiden niet op andere effecten dan deze die kunnen worden verklaard op basis van het hormoonprofiel van Testarzon.

Vruchtbaarheidsstudies bij knaagdieren en primaten toonden aan dat een behandeling met testosteron de mannelijke vruchtbaarheid kan schaden door de spermatogenese op een dosisafhankelijke manier te onderdrukken.

Met behulp van het omgekeerde mutatiemodel (Ames-test) of een ovariumcellijn van Chinese hamsters is aangetoond dat testosteron in vitro niet-mutageen is. Bij proefdieren is een verband gevonden tussen de androgeenbehandeling en bepaalde vormen van kanker. Uit gegevens bij ratten bleek een verhoogde incidentie van prostaatkanker na behandeling met testosteron.

Het is bekend dat geslachtshormonen de ontwikkeling van bepaalde soorten tumoren bevorderen die geïnduceerd worden door bekende carcinogene middelen. Er is geen correlatie vastgesteld tussen deze bevindingen en het werkelijke risico bij de mens.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Onderzoek naar het milieurisico heeft aangetoond dat Testarzon een risico kan vormen voor een waterige omgeving (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol (96%)
Water, gezuiverd
Propyleenglycol (E 1520)
Di-ethyleenglycolmono-ethylether
Carbomeer 980
Trolamine
Dinatriumedetaat

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

Testarzon wordt geleverd in een multidoseringscontainer die bestaat uit een doseerpomp met een zak van laminaatfolie in een fles, voorzien van of zonder een applicator met hygiënisch dopje. Doseerpompen zonder dopapplicators worden voorzien van een extra deksel bovenop de pompkop. De pomp is samengesteld uit polypropyleen, ethyleen-propyleen-dieen-monomeer en roestvrij staal. De zak is een polyethyleen/polyethyleentereftalaat/aluminium/polyethyleen laminaat omhuld in een stijve polypropyleen fles.

Het product is verkrijgbaar in verpakkingen met één of drie (3 x 1) multidoseringscontainers. Elke pomp bevat 85,5 g Testarzon gel en kan 56 afgemeten doses vrijgeven.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

The Simple Pharma Company Limited, Ground Floor, 71 Lower Baggot Street, Dublin D02 P593,
Ierland

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

BE526613

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

08/03/2018/15.02.2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 04/2023

Datum van goedkeuring: 08/2023