Jenapharm

Testoviron®-Depot-250

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Testoviron®-Depot-250
250 mg/1 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 250 mg Testosteronenantat, entsprechend 180 mg Testosteron, in öliger Lösung.
Jede Ampulle/Fertigspritze mit 1 ml Lösung für Injektionszwecke enthält 250 mg Testosteronenantat entsprechend 180 mg Testosteron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 342,0 mg Benzylbenzoat pro Ampulle/Fertigspritze.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, gelbliche ölige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Beginn und während der Einleitung der Therapie sind die Testosteron-Serumspiegel zu bestimmen. Serumspiegel unter dem Normbereich würden anzeigen, dass das Injektionsintervall verkürzt werden muss. Bei zu hohen Serumspiegeln kann eine Verlängerung des Injektionsintervalls in Betracht gezogen werden.

Zum Erreichen der niedrigen Dosisstufen müssen der 250 mg Testosteronenantat-Ampulle entsprechende Aliquots (0,2 ml entsprechend 50 mg Testosteronenantat, 0,4 ml entsprechend 100 mg Testosteronenantat usw.) mit einer 1-ml-Injektionsspritze mit 0,01 ml- Graduierung entnommen werden. Die Injektion muss sehr langsam erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Es ist darauf zu achten, dass Testoviron®-Depot-250 unter Einhaltung der für intramuskuläre Injektionen üblichen Vorsichtsmaßnahmen tief in den Gesäßmuskel injiziert wird. Dabei ist besonders darauf zu achten, dass intravasale Injektionen vermieden werden.

Die intramuskuläre Injektion muss unmittelbar nach dem Öffnen der Ampulle bzw. Fertigspritze erfolgen.

Dosierung

Hypogonadismus des Mannes
Für die Langzeitsubstitution bei Hypogonadismus wird 1 ml Testoviron®-Depot-250 (entsprechend 250 mg Testosteronenantat) alle 2 – 3 Wochen als Richtwert empfohlen. Die individuelle Dosierung kann dem klinischen Bild und den gemessenen Testosteronserumspiegeln entsprechend abgewandelt werden.
Bei selten auftretenden anhaltenden und schmerzhaften Erektionen (Priapismus) muss die Dosis reduziert oder die Therapie vorübergehend abgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Testoviron®-Depot-250 bei Kindern im Alter bis 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung
Injektionslösung zur intramuskulären Anwendung

Besondere Gruppen

Ältere Patienten
Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht notwendig ist (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer Leberschädigung
Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Die Anwendung von Testoviron®-Depot-250 ist kontraindiziert bei Männern mit früheren oder bestehenden Lebertumoren (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit einer Nierenschädigung
Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
– androgenabhängiges Karzinom der Prostata oder der männlichen Brustdrüse,
– frühere oder bestehende Lebertumoren,
– Hyperkalzämie bei malignen Tumoren,
– Neugeborene,
– Kleinkinder,
– Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ältere Patienten, die mit Androgenen behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Prostatahyperplasie haben. Es bestehen keine eindeutigen Hinweise, dass Androgene tatsächlich Prostatakrebs verursachen, jedoch können Androgene das Wachstum eines bestehenden Prostatakrebses verstärken. Daher sollte vor der Anwendung mit Testosteron-Präparaten ein bestehendes Prostatakarzinom ausgeschlossen werden.

Zur Therapie des Hypogonadismus darf Testoviron®-Depot-250 nur bei einem nachgewiesenen (hyper- oder hypogonadotropen) Hypogonadismus und nach vorherigem Ausschluss anderer Ursachen, die der Symptomatik zugrunde liegen können, angewendet werden. Der Testosteronmangel muss eindeutig durch klinische Symptome (Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung der Körperzusammensetzung, Asthenie, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion usw.) nachgewiesen und durch zwei voneinander unabhängige Bestimmungen des Testosterons im Blut bestätigt werden.

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit mit der Anwendung von Testoviron®-Depot-250 bei Patienten über 65 Jahren vor. Gegenwärtig gibt es keinen Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Testosteron-Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinken.

Bei Kindern kann Testosteron durch die periphere Umwandlung zu Estrogen die Knochenreifung beschleunigen und damit eine Verminderung der Endgröße bewirken.

Testoviron®-Depot-250 darf nicht bei Frauen verwendet werden, weil Frauen je nach individueller Empfindlichkeit gegenüber androgenen Impulsen Anzeichen einer Virilisierung entwickeln können, wie z. B. Akne, Hirsutismus, Veränderungen der Stimme (besondere Sorgfalt ist hier erforderlich bei Frauen, die beruflich auf Singen oder Sprechen angewiesen sind).

Testoviron®-Depot-250 ist nicht geeignet zur Behandlung der männlichen Sterilität.

Medizinische Untersuchung
Vor Beginn der Therapie mit Testosteron müssen sich alle Patienten einer gründlichen ärztlichen Untersuchung unterziehen, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Bei mit Testosteron behandelten Patienten müssen sorgfältige und regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Prostata und der Brust mit den gegenwärtig etablierten Methoden (digitale rektale Untersuchung und Überprüfung des PSA-Serumspiegels) mindestens einmal jährlich durchgeführt werden, bei älteren Patienten und bei Risikopatienten (mit bestimmten klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) zweimal pro Jahr.

Die Testosteron-Serumspiegel sind vor Beginn und während der Therapie regelmäßig zu bestimmen. Der Arzt sollte die Dosis auf den einzelnen Patienten individuell anpassen, um die Aufrechterhaltung eugonadaler Testosteron-Serumspiegel sicherzustellen.
Bei Patienten unter Androgen-Langzeittherapie sollen auch die folgenden Laborparameter regelmäßig überprüft werden: Hämoglobin, Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil (siehe Abschnitt 4.8).
Aufgrund der Variabilität von Laborwerten sollten alle Testosteronmessungen im selben Labor durchgeführt werden.

Tumoren
Androgene können die Entwicklung eines subklinischen Prostatakrebses und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen.
Testoviron®-Depot-250 sollte bei Krebspatienten, bei denen, z. B. aufgrund von Knochenmetastasen, ein Risiko für eine Hyperkalzämie (und eine damit verbundene Hyperkalzurie) besteht, mit Vorsicht angewandt werden, siehe auch Abschnitt 4.3. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßig den Kalziumspiegel im Serum zu kontrollieren.
Fälle von benignen und malignen Lebertumoren, die zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen führen können, wurden nach Verwendung von Testosteron-Depot-Präparaten beobachtet.

Blutgerinnungsstörungen
Grundsätzlich müssen die für Patienten mit erworbenen oder angeborenen Blutungsstörungen geltenden Einschränkungen bei der Anwendung intramuskulärer Injektionen beachtet werden.

Es wurde berichtet, dass Testosteron und seine Derivate die Wirkung von Kumarin abgeleiteter oraler Antikoagulantien steigern (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Anwendung von Testosteron bei Patienten mit Thrombophilie oder Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) ist Vorsicht geboten, da bei dieser Patientengruppe in Studien und Berichten nach der Markteinführung Fälle von Thrombosen (z. B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, okulare Thrombose) unter Therapie mit Testosteron berichtet wurden. Bei thrombophilen Patienten wurden auch VTE-Fälle unter einer Antikoagulationsbehandlung berichtet, weshalb die Fortsetzung der Testosteronbehandlung nach dem ersten thrombotischen Ereignis sorgfältig abgewogen werden sollte. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um das individuelle VTE-Risiko zu minimieren.

Andere Erkrankungen
Bei Patienten, die an einer schweren Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herzerkrankung leiden, kann die Therapie mit Testosteron ernsthafte Komplikationen verursachen, charakterisiert durch Ödeme, die mit oder ohne kongestiver Herzinsuffizienz einhergehen können. In diesem Fall muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die zu Ödemen neigen, da die Behandlung mit Androgenen die Natriumretention verstärken kann (siehe Abschnitt 4.8).

Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurden nicht durchgeführt. Daher darf eine Testosteron-Therapie bei diesen Patienten nur mit Vorsicht erfolgen.

Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken, Testoviron®-Depot-250 sollte daher bei Männern mit arterieller Hypertonie mit Vorsicht angewandt werden.

Testoviron®-Depot-250 sollte bei Patienten mit Epilepsie oder Migräne nur mit Vorsicht angewandt werden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können.

Bei Androgen-behandelten diabetischen Patienten, die nach der Testosteron-Therapie normale Testosteron-Plasmaspiegel erreichen, kann es zu einer Senkung der Blutglukose und damit zu einer Senkung des Insulinbedarfs kommen.

Bestimmte klinische Symptome, wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, lang anhaltende oder häufige Erektionen, können auf eine übermäßige Androgenexposition hinweisen und erfordern eine Dosisanpassung (siehe auch Abschnitt 4.2).

Testoviron®-Depot-250 sollte auf Dauer abgesetzt werden, wenn die Symptome einer übermäßigen Androgenexposition persistieren oder während der Therapie in dem empfohlenen Dosierungsregime wieder auftreten.

Eine vorbestehende Schlafapnoe kann sich verstärken.

Medikamentenmissbrauch und Abhängigkeit
Testosteron wurde missbräuchlich eingesetzt – typischerweise in höheren Dosen als die für die zugelassene(n) Indikation(en) empfohlenen Dosen und in Kombination mit anderen anabolen androgenen Steroiden. Der Missbrauch von Testosteron und anderen anabolen androgenen Steroiden kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, darunter kardiovaskuläre (mit in einigen Fällen tödlichen Folgen), hepatische und/oder psychiatrische Ereignisse. Ein Testosteronmissbrauch kann zu Abhängigkeits- und Entzugssymptomen führen, wenn die Dosis erheblich reduziert oder die Anwendung abrupt eingestellt wird. Der Missbrauch von Testosteron und anderen anabolen androgenen Steroiden birgt ernsthafte Gesundheitsrisiken und von einem Missbrauch ist abzuraten.

Anwendung
Wie alle öligen Lösungen muss Testoviron®-Depot-250 exakt intramuskulär und sehr langsam injiziert werden. Eine pulmonale Mikroembolie mit öligen Lösungen kann zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrosis, thorakalen Schmerzen, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Die Behandlung erfolgt gewöhnlich mit unterstützenden Maßnahmen, z. B. durch zusätzliche Sauerstoffgabe.

Information zu sonstigen Bestandteilen
Dieses Arzneimittel enthält 342,0 mg Benzylbenzoat in jeder Ampulle/Fertigspritze.

Die Anwendung von Testoviron®-Depot-250 kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.
Androgene, wie in Testoviron®-Depot-250 enthalten, sind nicht dazu geeignet, bei gesunden Personen die Muskelentwicklung zu fördern oder die körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern.
Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Testoviron®-Depot-250 als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Wirkung von Testosteron beeinflussen

Barbiturate und andere Enzyminduktoren
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Testosteron zur Folge haben.

Wirkung von Androgenen auf andere Arzneimittel

Oxyphenbutazon
Es wurde eine Erhöhung der Serumspiegel von Oxyphenbutazon berichtet.

Orale Antikoagulanzien
Es wurde berichtet, dass Testosteron und seine Derivate die Wirkung von Kumarin abgeleiteter oraler Antikoagulanzien steigern. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzien erhalten, ist daher eine engmaschige Überwachung erforderlich, insbesondere zu Beginn und am Ende der Androgentherapie. Eine häufigere Überprüfung von Prothrombinzeit und häufigere INR-Bestimmungen werden empfohlen. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung der oralen Antikoagulanzien erforderlich. Unabhängig von dieser Beobachtung, müssen die Limitierungen für intramuskuläre Injektionen bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Blutungsstörungen immer beachtet werden.

ACTH und Corticosteroide
Die gleichzeitige Gabe von Testosteron mit ACTH oder Corticosteroiden kann die Ödembildung fördern. Daher sind diese Wirkstoffe insbesondere bei Patienten mit Herz- oder Lebererkrankungen oder bei Patienten, die zu Ödemen neigen, mit Vorsicht anzuwenden.

Antidiabetika
Androgene können die Insulinempfindlichkeit erhöhen und dadurch die für die Therapie erforderlichen Dosen von Insulin oder anderen Antidiabetika verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinflussung von Laboruntersuchungen
Androgene können die Spiegel des thyroxinbindenden Globulins herabsetzen und somit zu verringerten Gesamt-T4-Serumspiegel und einer erhöhten T3- und T4-Harzaufnahme beim Uptake-Test führen. Die Spiegel der freien Schilddrüsenhormone bleiben jedoch unverändert. Es gibt keine klinischen Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit
Testoviron®-Depot-250 ist bei Frauen kontraindiziert und darf bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität
Die Testosteronersatztherapie kann die Spermatogenese reversibel unterdrücken (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Testoviron®-Depot-250 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zu unerwünschten Wirkungen, die bei Anwendung von Androgenen auftreten können, siehe auch Abschnitt 4.4.
Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle, Husten und/oder Dyspnoe während oder unmittelbar nach der Injektion.

Die Häufigkeiten der berichteten Nebenwirkungen mit Testosteron-Depotpräparaten sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA) und nach Häufigkeit zusammengefasst.

Die nachstehende Tabelle enthält Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und aus der wissenschaftlichen Literatur.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Pulmonale Öl-Mikroembolie
Eine pulmonale Mikroembolie mit öligen Lösungen kann in seltenen Fällen zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrosis, thorakalen Schmerzen, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Es wurden selten Verdachtsfälle von öligen pulmonalen Mikroembolien sowohl aus klinischen Studien (bei ≥ 1/10.000 und < 1/1.000 Injektionen) als auch aus Post-Marketing-Erfahrungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Unter der Behandlung mit testosteronhaltigen Präparaten wurde über das Auftreten von Feindseligkeit/Aggression sowie ein vermehrtes Wachstum der Körper- und Gesichtsbehaarung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Systemorganklasse	**Nebenwirkung**		
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Benigne und maligne Lebertumoren
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems	Anstieg des Hämatokrit, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins		Polyzythämie (Erythrozytose)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gewichtszunahme, Veränderungen der Elektrolytwerte (Retention von Natrium-, Chlorid-, Kalium-, Kalzium- und Phosphat-Ionen und von Wasser) bei hoher Dosierung und/oder Langzeittherapie, Appetitzunahme, Hypercholesterinämie, Anstieg der Triglyzeride im Blut, Anstieg des Cholesterin im Blut
Psychiatrische Erkrankungen			Psychische Störungen wie z. B. Nervosität, Aggressivität, Depression
Störungen des Nervensystems			Kopfschmerzen und Müdigkeit, Migräne, Tremor
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schlafapnoe, Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Sinusitis, Schnarchen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Verstopfung, Durchfall, Meteorismus und abdominale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen			Gelbsucht und abnorme Leberfunktionstests
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Abnahme des Harnflusses, Harnverhaltung, Harnwegsstörung, Nykturie, Dysurie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Verschiedene Hautreaktionen (einschließlich Akne, Rötung, Urtikaria, Juckreiz und Haarausfall [Alopezie]), trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelstörung[1],Steifigkeit in der Skelettmuskulatur
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Libidoveränderungen, erhöhte Erektionshäufigkeit; die hoch dosierte Anwendung von Testosteronpräparaten bewirkt im Allgemeinen eine reversible Unterbrechung oder Verminderung der Spermatogenese und dadurch eine Abnahme der Hodengröße; eine Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen schmerzhafte Dauererektionen (Priapismus), abnormaler Untersuchungsbefund der Prostata, benigne Prostatahyperplasie, Prostatadysplasie, Verhärtung der Prostata, Prostatastörungen, Prostatitis, Prostatakrebs* sowie Harnabflussbehinderungen verursachen. Brustschmerz, Gynäkomastie, Verhärtung der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Verschiedene Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung an der Injektionsstelle, Verhärtungen an der Injektionsstelle, Schwellungen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle)
Untersuchungen			Anstieg des prostataspezifischen Antigens, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Anstieg des Glykohämoglobin, Anstieg des Estradiols, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Pulmonale Öl-Mikroembolie	

* Die Daten hinsichtlich des Risikos der Entstehung von Prostatakrebs im Zusammenhang mit einer Testosteronbehandlung sind unklar.

[1] Muskelstörung: Muskelkrampf, Muskelzerrung und Muskelschmerzen

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sind außer dem Absetzen des Arzneimittels oder einer Reduzierung der Dosis keine speziellen therapeutischen Maßnahmen erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, 3-Oxoandrosten(4)-Derivate, ATC-Code: G03B A03

Testosteronenantat ist ein Ester des natürlich vorkommenden Androgens Testosteron. Die Wirkform Testosteron wird durch Abspaltung der Heptansäure-Seitenkette gebildet. Testosteron ist das wichtigste männliche Androgen. Es wird hauptsächlich in den Hoden und in geringem Umfang in der Nebennierenrinde gebildet. Testosteron ist für die Ausbildung der männlichen Geschlechtsmerkmale während der fetalen, frühkindlichen und pubertären Entwicklung verantwortlich und erhält danach den maskulinen Phänotyp und die androgenabhängigen Funktionen (z. B. Spermatogenese, akzessorische Geschlechtsdrüsen) aufrecht. Darüber hinaus übt es weitere Funktionen aus, beispielsweise in Haut, Muskeln, Skelett, Nieren, Leber, Knochenmark und ZNS. In Abhängigkeit vom Zielorgan zeigt Testosteron hauptsächlich ein androgenes (z. B. Prostata, Samenbläschen, Epididymis) oder proteinanaboles Wirkungsspektrum (Muskeln, Knochen, Hämatopoese, Nieren, Leber). In einigen Organen wirkt Testosteron nach peripherer Umwandlung zu Estradiol. Dieses wird dann von den Estrogenrezeptoren des Zellkerns in der Zielzelle gebunden, wie z. B. in den Hypophysen-, Fett-, Gehirn- und Knochenzellen sowie in den Leydig-Zellen des Hodens.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach intramuskulärer Applikation wird Testosteronenantat vollständig systemisch verfügbar. Die Verbindung wird nach und nach aus dem Depot mit einer Halbwertszeit von etwa 4,5 Tagen freigesetzt und in Testosteron und Heptansäure gespalten. Mit einer Dosis von 250 mg Testosteronenantat erhalten die Patienten eine Gesamtdosis von 180 mg Testosteron. Die erreichten Serumspiegel nach 1 bzw. 2 Wochen entsprechen denen einer täglichen Gabe von 12 bzw. 4 mg Testosteron. Ca. 4 Wochen nach Verabreichung von Testoviron®-Depot-250 ist das Testosteron komplett aus dem Depot freigesetzt.

Verteilung
Die maximale Konzentration von Testosteron von 20 ng/ml wurde 1,5 – 3 Tage nach i. m. Gabe von 250 mg Testosteronenantat bei jungen Männern gemessen. Danach verringerte sich der Testosteronspiegel im Plasma mit einer Halbwertszeit von etwa 4,5 Tagen, was der Freisetzungsrate aus dem Depot entspricht. Testosteron-Konzentrationen von ≥ 2 ng/ml wurden für 20 Tage und Testosteron-Konzentrationen ≥ 1 ng/ml für 26 Tage aufrechterhalten.

Testosteron ist stark an Serumproteine gebunden, vor allem an Albumin und SHBG.

Biotransformation
Testosteronenantat wird nach Spaltung des Esters als Testosteron auf dem gleichen Weg wie endogen gebildetes Testosteron metabolisiert und ausgeschieden. Die Heptansäure wird durch β-Oxidation auf dem gleichen Weg wie andere aliphatische Carbonsäuren metabolisiert. Die aktiven Hauptmetaboliten von Testosteron sind Estradiol und Dihydrotestosteron.

Elimination
Die metabolische Clearance von Testosteron beträgt 16 ± 7 ml/min/kg und verweist auf hepatische und extra-hepatische Metabolisierung von Testosteron. Die Metaboliten von Testosteron werden mit einer Halbwertszeit von 7,8 Tagen eliminiert. Etwa 90 % wird renal und ca. 10 % über den enterohepatischen Kreislauf ausgeschieden. Die renal ausgeschiedenen Produkte enthalten Androsteron und Etiocholanolon.

Steady-State-Bedingungen
Die Injektion von 250 mg Testosteronenantat alle 3 – 4 Wochen resultiert nicht in einer klinisch relevanten Akkumulation des Serumtestosteronspiegels.
Bei gesunden männlichen Probanden wurden bei einmaliger intramuskulärer Injektion von 250 mg Testosteronenantat mittlere C_{max}-Werte von 14 – 19 ng/ml innerhalb von 0,5 – 5 Tagen nach Applikation erreicht. Im Einzelfall wurden Spiegel über dem oberen Normbereich bis zu 10 – 12 Tage nach der Applikation gemessen. Im Mittel waren die maximalen Konzentrationen um den Faktor 1,4 – 1,9 höher als der obere Normbereich. Dabei gab es eine erhebliche interindividuelle Streuung in den Testosteronspiegelverläufen. Die Testosteronspiegel erreichten nach zwei Wochen wieder den Vorbehandlungswert. Die Simulation auf der Basis eines offenen 2-Kompartiment-Modells ergibt, dass es bei wiederholter Applikation von Testosteronenantat im Abstand von 3 Wochen zu keiner Kumulation der Testosteronspiegel im Serum kommt, was die gängige jahrzehntelange Behandlungspraxis mit Testosteronenantat im 3-wöchigen Intervall bestätigt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien ergaben keine anderen Wirkungen als jene, die auf der Basis des hormonellen Profils von Testoviron®-Depot-250 erklärt werden können.
Mutagenes und tumorigenes Potential
Testosteron erwies sich *in vitro* im Reverse-Mutations-Test (Ames-Test) und im Hamsterovarzellen-Test als nicht mutagen. In tierexperimentellen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Androgenbehandlung und der Entwicklung bestimmter Krebsarten gefunden. Experimentelle Daten bei Ratten zeigten nach Behandlung mit Testosteron eine erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen.
Es ist bekannt, dass Sexualhormone die Entwicklung bestimmter, durch bekannte Kanzerogene hervorgerufene Tumoren fördern. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Hinsichtlich der Wirkung auf die Prostata muss jedoch generell daran gedacht werden, dass Androgene das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können (siehe Abschnitt 4.3).

Reproduktionstoxizität
Fertilitätsstudien mit Nagetieren und Primaten zeigten, dass die Behandlung mit Testosteron die Fertilität dosisabhängig durch Unterdrücken der Spermatogenese beeinträchtigen kann.
Eine bei Behandlung männlicher Patienten denkbare Beeinflussung der Schwangerschaft des weiblichen Partners lässt sich aus den Ergebnissen einer tierexperimentellen Fertilitätsstudie an mit Androgenen behandelten männlichen Tieren nicht ableiten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Benzylbenzoat, raffiniertes Rizinusöl

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre
Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem Öffnen angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Fertigspritzen bzw. Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze mit Klarglaszylinder (Typ 1) mit grauem Brombutyl-Stopfen, bzw.
Klarglasampulle (Typ 1) in Faltschachtel.

Packung mit 1 Fertigspritze zu 1 ml
Packung mit 3 Fertigspritzen zu je 1 ml
Packung mit 3 Ampullen zu je 1 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die zur intramuskulären Injektion bestimmte Lösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen; nur klare, partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.
Dieses Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchte Restmengen sind zu verwerfen.
Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Straße 15
07745 Jena
Tel.: (03641) 648888
Fax: (03641) 648889
E-Mail: maennergesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6929279.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt