

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 16,2 mg Testosteron. Eine Betätigung der Dosierpumpe liefert 1,25 g Gel, das 20,25 mg Testosteron enthält.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,9 g Alkohol (Ethanol) in jeder Dosis von 1,25 g Gel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Gel

Transparentes oder leicht opaleszentes, farbloses Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Männer

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Pumpenhübe Gel (entspricht 40,5 mg Testosteron). Das Gel wird einmal pro Tag ungefähr zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, aufgetragen. Die Tagesdosis sollte vom Arzt je nach Ansprechen auf die Behandlung unter Berücksichtigung klinischer und labordiagnostischer Kriterien individuell angepasst werden, darf jedoch vier Pumpenhübe oder 81 mg Testosteron pro Tag nicht überschreiten. Eine Dosisanpassung sollte in Schritten von einem Pumpenhub erfolgen.

Die Dosis sollte basierend auf dem morgendlichen, vor der Anwendung gemessenen Testosteron-Serumspiegel titriert werden. Ungefähr am 2. Tag der Behandlung erreichen die Testosteron-Serumspiegel ein Fließgleichgewicht (Steady State). Um die Notwendigkeit einer Testosteron-Dosisanpassung zu bewerten, muss der Testosteron-Serumspiegel morgens vor der Anwendung gemessen werden, nachdem der Steady State erreicht ist. Die Testosteron-Serumspiegel sollten regelmäßig überprüft werden, um sicherzustellen, dass der Patient die richtige Dosis erhält. Wenn die Testosteronkonzentration im Serum den gewünschten Wert übersteigt, sollte die Dosis reduziert werden. Ist die Testosteronkonzentration niedrig, kann die Dosis stufenweise auf 81 mg Testosteron (vier Pumpenhübe) pro Tag erhöht werden.

Die Therapie sollte abgesetzt werden, wenn die Testosteron-Serumspiegel bei der niedrigsten täglichen Dosis von 20,25 mg (1,25 g Gel, entspricht einem Pumpenhub) dauerhaft den Normalbereich übersteigen oder wenn mit der höchsten Dosis, d. h.

81 mg (5 g Gel, entspricht vier Pumpenhüben), keine Testosteron-Serumspiegel im Normalbereich erreicht werden können.

Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz

Siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Anwendung bei Frauen

Dieses Arzneimittel ist bei Frauen nicht indiziert.

Art der Anwendung

Transdermale Anwendung.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass andere Personen (einschließlich Kinder und Erwachsene) nicht mit der Körperstelle in Berührung kommen dürfen, auf die das Testosteron-Gel aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Das Gel sollte durch den Patienten selbst auf die saubere, trockene und gesunde Haut beider Schultern oder beider Arme aufgetragen werden.

Das Gel muss in einer dünnen Schicht (möglichst großflächig) leicht auf die Haut aufgetragen werden. Es ist nicht notwendig, es in die Haut einzureiben. Vor dem Anziehen sollte das Gel mindestens 3 bis 5 Minuten trocknen.

- Nach dem Auftragen des Gels müssen die Hände gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden.
- Sobald das Gel getrocknet ist, sollte(n) die Applikationsstelle(n) mit sauberer Kleidung (z. B. einem T-Shirt) bedeckt werden.
- Nach dem Auftragen dieses Arzneimittels sollten die Patienten mindestens eine Stunde warten, bevor sie duschen oder baden.

Testogel darf nicht auf die Genitalien aufgetragen werden, da der hohe Alkoholgehalt lokale Reizungen verursachen kann.

Um eine vollständige erste Dosis zu erhalten, ist es notwendig, die Dosierpumpe zuerst vorzubereiten. Dazu halten Sie die Dosierpumpe in aufrechter Position und drücken den Druckknopf dreimal langsam ganz durch. Entsorgen Sie das Gel aus den ersten drei Pumpenhüben auf sichere Weise. Die Pumpe muss nur vor der ersten Anwendung vorbereitet werden.

Nach der Vorbereitung den Druckknopf einmal vollständig durchdrücken, um 1,25 g dieses Arzneimittels in die Handfläche zu geben und dieses dann auf die Oberarme und Schultern aufzutragen.

Haut-zu-Haut-Kontakt

Vor engem Körperkontakt mit einer anderen Person (Erwachsener oder Kind) muss die Applikationsstelle mit Wasser und Seife gewaschen werden, sobald die empfohlene Zeitspanne (mindestens eine Stunde) verstrichen ist, und die Stelle muss wieder mit sauberer Kleidung bedeckt werden.

Für weitere Informationen zum Waschen nach der Anwendung siehe Abschnitt 4.4 (Unterabschnitt „Haut-zu-Haut-Übertragung“).

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bekanntem Prostatakarzinom oder Brustkrebs bzw. einem entsprechenden Verdacht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur bei einem nachgewiesenen (hyper- und hypogonadotropen) Hypogonadismus und nach 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, Fatigue, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion usw.) nachgewiesen und durch zwei getrennte Bestimmungen des Testosteron-Serumspiegels bestätigt werden. Bisher liegt kein Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte vor. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Testosteron-Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinkt.

Aufgrund der Variabilität von Laborwerten sollten alle Testosteronmessungen für eine bestimmte Person im selben Labor durchgeführt werden.

Alle Patienten sollten vor Beginn der Testosteronbehandlung gründlich untersucht werden, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Während der Testosterontherapie müssen mindestens einmal pro Jahr, bei älteren Patienten und bei Risikopatienten (mit klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) zweimal pro Jahr, sorgfältige und regelmäßige Kontrollen der Prostata und der Brust mit den gegenwärtig etablierten Methoden (digitale rektale Untersuchung und Überprüfung des PSA-Serumspiegels) durchgeführt werden.

Androgene können die Entwicklung von subklinischem Prostatakrebs und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen.

Dieses Arzneimittel sollte bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie (und damit verbundener Hyperkalziurie) besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßig den Calciumspiegel im Serum zu kontrollieren.

Bei Patienten, die an schwerer Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herzerkrankung leiden, kann die Therapie mit Testosteron ernsthafte Komplikationen verursachen, charakterisiert durch Ödeme mit oder ohne kongestive Herzinsuffizienz. In diesem Fall muss die Therapie sofort abgebrochen werden. Darüber hinaus kann eine diuretische Therapie erforderlich sein.

Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken. Dieses Arzneimittel sollte daher bei Männern mit arterieller Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden.

Blutgerinnungsstörungen

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 Marktzulassung Fälle von Thrombosen (z.B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, okuläre 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.

Die Testosteron-Serumspiegel sind vor Beginn und während der Therapie regelmäßig zu bestimmen. Der Arzt sollte die Dosis individuell anpassen, um die Aufrechterhaltung eugonadaler Testosteron-Serumspiegel sicherzustellen.

Bei Patienten unter Androgen-Langzeittherapie sollten auch die folgenden Laborparameter regelmäßig überprüft werden: Hämoglobin und Hämatokrit (zur Erkennung einer Polyzythämie), Leberfunktionstests und Lipidprofil.

Gegenwärtig gibt es keinen Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte. Es sollte berücksichtigt werden, dass die Testosteron-Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinken.

Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit Epilepsie und Migräne mit Vorsicht angewendet werden, da diese Erkrankungen dadurch verstärkt werden können.

In der Literatur wurde von einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Schlafapnoe bei Patienten mit Hypogonadismus berichtet, die mit Testosteronestern behandelt wurden. Dies betraf insbesondere Risikopatienten mit Adipositas oder chronischen Atemwegserkrankungen.

Bei Patienten, die mit Androgenen behandelt werden, kann eine verbesserte Insulinempfindlichkeit auftreten und eine Verringerung der Dosis von Antidiabetika erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und des HbA_{1c}-Werts wird empfohlen.

Bestimmte klinische Symptome wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, übermäßig lange oder häufige Erektionen können auf eine zu intensive Androgenisierung hinweisen und erfordern eine Dosisanpassung.

Wenn der Patient eine schwere Reaktion an der Applikationsstelle entwickelt, sollte die Therapie überprüft und wenn nötig abgebrochen werden.

Die Anwendung des Arzneimittels Testogel kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Mit hohen Dosen exogener Androgene kann die Spermatogenese durch die Feedback-Hemmung des hypophysären follikelstimulierenden Hormons (FSH) reversibel unterdrückt werden, was möglicherweise zu nachteiligen Auswirkungen auf die Samenparameter, einschließlich der Spermienzahl, führen kann.

Gelegentlich entwickelt sich und persistiert eine Gynäkomastie bei Patienten, die wegen Hypogonadismus mit Androgenen behandelt werden.

Dieses Arzneimittel ist aufgrund der möglichen virilisierenden Wirkung von Frauen nicht anzuwenden.

Haut-zu-Haut-Übertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann Testosteron-Gel jederzeit nach der Anwendung durch engen Körperkontakt auf andere Personen übertragen werden. Dies kann bei wiederholtem Kontakt zu erhöhten Testosteronspiegeln im Serum und möglicherweise zu unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. verstärkte Gesicht- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus bei Frauen und vorzeitige Pubertät und Genitalvergrößerung bei Kindern) führen (unbeabsichtigte Androgenisierung). Bei der Anwendung dieses Arzneimittels ist zusätzliche Vorsicht bei engem Körperkontakt mit Kindern geboten, da eine sekundäre Übertragung von Testosteron durch die Kleidung nicht ausgeschlossen werden kann. Wenn bei einer anderen Person, die möglicherweise versehentlich mit Testosteron-Gel in Kontakt gekommen ist, Anzeichen und Symptome auftreten, sollte ein Arzt konsultiert werden. Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko einer Testosteronübertragung, z.B. bei Kontakt mit einer anderen Person, einschließlich Kindern, und über Sicherheitshinweise informieren. Der behandelnde Arzt sollte Patienten, bei denen ein hohes Risiko besteht, dass sie die Anweisungen unter „Art der Anwendung“ (siehe Abschnitt 4.2) nicht befolgen können, besondere Aufmerksamkeit widmen. Bei Körperkontakt mit einer anderen Person ist die Anwendungsvorschrift unbedingt einzuhalten. Vor engem Körperkontakt mit einer anderen Person (Erwachsener oder Kind) ist die Applikationsstelle nach Ablauf der empfohlenen Zeitspanne (mindestens eine Stunde) mit Wasser und Seife zu waschen und erneut mit sauberer Kleidung zu bedecken. Falls eine Person mit diesem Arzneimittel in Berührung kommt, sollte die betroffene Person die betroffene Stelle sofort mit Wasser und Seife waschen.

Dieses Arzneimittel enthält Ethanol: Bei Neugeborenen (Frühgeborene und termingerecht geborene) können hohe Ethanol-Konzentrationen aufgrund signifikanter Resorption durch die unreife Haut (insbesondere unter Okklusion) schwere lokale Reaktionen und systemische Toxizität verursachen.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit den mit diesem Arzneimittel behandelten Anwendungsflächen vermeiden.

Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient die oben aufgeführten Vor-

sichtsmaßnahmen besonders sorgfältig beachten (siehe Abschnitt 4.6).

Dieses Arzneimittel enthält 0,9 g Alkohol (Ethanol) in jeder Dosis von 1,25 g Gel. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.

Das Arzneimittel enthält zur Unterstützung der transdermalen Aufnahme Ethanol und ist brennbar. Bei der Anwendung des Arzneimittels sollte darauf geachtet werden, dass sich keine Wärmequellen/offenen Flammen in der Nähe befinden, bis das Gel auf der Haut getrocknet ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulanzen

Bei Veränderungen der gerinnungshemmenden Wirkung (verstärkte Wirkung der oralen Antikoagulanzen durch Änderung der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber und kompetitive Hemmung der Plasmaproteinbindung) werden eine verstärkte Überwachung der Prothrombinzeit und eine häufigere INR-Bestimmung (International Normalized Ratio) empfohlen. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich, insbesondere zu Beginn und nach Beendigung der Androgenbehandlung.

ACTH und Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Testosteron und ACTH oder Corticosteroiden kann das Ödemrisiko erhöhen. Infolgedessen müssen diese Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Leberleiden.

Laboruntersuchungen

Androgene können die Spiegel des thyroxinbindenden Globulins vermindern und somit zu einer Verringerung des T₄-Serumspiegels und einer verstärkten Erfassung von T₃ und T₄ im Resin-Aufnahmetest führen. Die freien Schilddrüsenhormone bleiben jedoch unverändert. Es liegen keine Hinweise für eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion vor.

Antidiabetika

Bei Patienten, die mit Androgenen behandelt werden, wurden Veränderungen der Insulinempfindlichkeit, der Glukosetoleranz, der Blutzuckerkontrolle, des Blutzuckerspiegels und des Spiegels des glykosylierten Hämoglobins berichtet. Bei Diabetikern kann eine Dosisreduktion von Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Sonnenschutzmittel

Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln oder Körperlotion verringert nicht die Wirksamkeit.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung bei Männern bestimmt.

Dieses Arzneimittel ist bei schwangeren Frauen nicht indiziert.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit diesem Arzneimittel vermeiden (siehe Abschnitt 4.4), da dieses Arzneimittel schädliche virilisierende Wirkungen auf den Fötus haben kann. Bei versehentlichem Hautkontakt müssen die mit dem Gel in Kontakt gekommenen Hautpartien so schnell wie möglich gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist bei stillenden Frauen nicht indiziert.

Fertilität

Während der Anwendung dieses Arzneimittels kann es zu einer reversiblen Unterdrückung der Spermatogenese kommen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die

Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die in der Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Daten nach der Markteinführung, klinischen Prüfungen und Klasseneffekten.

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Anwendung der empfohlenen täglichen Dosis waren Hautreaktionen an der Applikationsstelle (Erytheme, Akne, trockene Haut), Angstzustände und Asthenie.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Prüfungen berichtet wurden und die sich aus den Erfahrungen nach der Markteinführung durch Spontan-

meldungen oder Fälle in der Literatur abgeleitet haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: (≥ 1/10)
- Häufig: (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich: (≥ 1/1000, < 1/100)
- Selten: (≥ 1/10.000, < 1/1000)
- Sehr selten: (< 1/10.000)
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

Tabelle 1: Nebenwirkungen von transdermalem Testosteron

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen – bevorzugter Begriff				
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Neoplasien in der Leber		Prostatakrebs
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten und Wasser) bei hoher Dosierung und/oder längerer Behandlung
Psychiatrische Erkrankungen	Störungen der Stimmungslage, emotionale Symptome (Stimmungsschwankungen, affektive Störungen, Wut, Aggression, Ungeduld, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, gesteigerte Libido)				Nervosität, Depression, Feindseligkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie, Kopfschmerzen				
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	maligne Hypertonie, Hitzewallungen/Flush, Phlebitis			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Schlafapnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Schmerzen im Mund, abdominelle Distension			
Leber- und Gallenerkrankungen				Gelbsucht, abnorme Leberfunktionstests	

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen – bevorzugter Begriff				
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie, Urtikaria	Akne, Hirsutismus, Ausschlag, trockene Haut, Seborrhoe, Hautläsionen, Kontaktdermatitis, Veränderung der Haarfarbe, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle			Hautreaktionen ²
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnwegsobstruktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie ¹	Brustwarzenstörung, Prostata-Anomalien, Hodenschmerzen, häufigere Erektionen	Priapismus		Libidoveränderungen, die Therapie mit hohen Dosen Testosteron führt zu einer im Allgemeinen reversiblen Unterbrechung oder Reduktion der Spermatogenese und zu einer dadurch bedingten Verkleinerung der Hoden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Applikationsstelle	eindrückbares Ödem			Asthenie, Unwohlsein, Ödeme, Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhtes Auftreten von Wassereinlagerungen und Ödemen ³
Untersuchungen	Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Anstieg des Hämatokriten, Anstieg des Hämoglobins, Anstieg der Erythrozyten	erhöhter PSA-Wert			

¹ Kann sich bei Patienten, die wegen Hypogonadismus mit Testosteron behandelt werden, entwickeln und persistieren.
² Hautreaktionen; aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen und trockene Haut hervorrufen.
³ Eine hoch dosierte oder langfristige Therapie mit Testosteron kann gelegentlich zu Wasserretention und Ödemen führen.

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Testosteron-Serumspiegel sollten bestimmt werden, wenn klinische Anzeichen und Symptome einer Überexposition gegenüber Androgenen beobachtet werden. In Fallberichten zur Überdosierung dieses Arzneimittels wurde auch über Hautausschläge an der Applikationsstelle berichtet.

Behandlung

Zur Behandlung einer Überdosierung sollte die Applikationsstelle unverzüglich gewaschen werden. Die Behandlung sollte ab-

gebrochen werden, wenn der behandelnde Arzt dies empfiehlt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, ATC-Code: G03BA03

Die überwiegend von den Hoden synthetisierten natürlichen Androgene, vor allem Testosteron, und der Hauptmetabolit Dihydrotestosteron (DHT) sind verantwortlich für die Entwicklung der äußeren und inneren Sexualorgane und für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Entwicklung der Körperbehaarung, Stimmbruch, Auftreten der Libido), für die Förderung der Proteinsynthese, die Entwicklung der Skelettmuskulatur und die Verteilung des Körperfetts sowie für die Reduktion der renalen Ausscheidung von Stickstoff, Na-

trium, Kalium, Chlorid, Phosphat und Wasser.

Testosteron vermindert die Hypophysensekretion der Gonadotropine.

In einigen Zielorganen tritt die Wirkung des Testosterons erst nach peripherer Umwandlung in Estradiol auf, das dann an die Estrogenrezeptoren in den Zielzellkernen bindet, z. B. in den Hypophysen-, Fett-, Gehirn- und Knochenzellen sowie in den Leydig-Zellen der Hoden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die perkutane Resorption von Testosteron nach Anwendung dieses Arzneimittels liegt zwischen 1 % und 8,5 %.

Verteilung

Nach perkutaner Resorption wird Testosteron in relativ konstanten Mengen über

24 Stunden in den systemischen Kreislauf abgegeben.

Die Testosteron-Serumspiegel steigen bereits in der ersten Stunde nach dem Auftragen an und erreichen am 2. Anwendungstag einen Steady State. Die tägliche Schwankungsbreite der Testosteronkonzentrationen entspricht danach den Veränderungen der endogenen Testosteronspiegel, die im Rahmen des zirkadianen Rhythmus beobachtet werden. Durch perkutane Anwendung werden somit Spitzenkonzentrationen im Blut vermieden, wie sie nach Injektion beobachtet werden. Im Gegensatz zur oralen Androgentherapie treten in der Leber keine Steroidkonzentrationen auf, die oberhalb physiologischer Werte liegen.

Biotransformation

Die Anwendung von 2,5 g dieses Arzneimittels hat einen durchschnittlichen Anstieg der Testosteronkonzentration von ca. 2,2 ng/ml (7,7 nmol/l) im Plasma zur Folge.

Nach Abbruch der Behandlung beginnt das Absinken des Testosteronspiegels ca. 24 Stunden nach der letzten Anwendung. Dieser erreicht die Ausgangskonzentrationen ca. 72 bis 96 Stunden nach der letzten Anwendung.

Die aktiven Hauptmetaboliten des Testosterons sind Dihydrotestosteron (DHT) und Estradiol.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt in Form konjugierter Testosteron-Metaboliten hauptsächlich über den Urin und in kleineren Mengen unverändert über die Faeces.

In der Phase-III-Doppelblindstudie hatten am Ende der 112-tägigen Behandlungsperiode, während der die Dosis Testogel basierend auf der gesamten Testosteronkonzentration titriert werden konnte, 81,6% (KI 75,1–87,0%) der Männer einen Gesamttestosteronspiegel im für eugonadale junge Männer normalen Bereich (300–1000 ng/dl). Bei Patienten, die eine tägliche Testogel-Dosis erhielten, betrug die mittlere (\pm SD) Testosteronkonzentration am Tag 112 (C_{av}) 561 (\pm 259) ng/dl, die mittlere C_{max} war 845 (\pm 480) ng/dl und die mittlere C_{min} betrug 334 (\pm 155) ng/dl. Die entsprechenden Konzentrationen am Tag 182 (Doppelblind-Periode) waren C_{av} 536 (\pm 236) ng/dl, mittlere C_{max} 810 (\pm 497) ng/dl und mittlere C_{min} 330 (\pm 147) ng/dl.

In der offenen Phase-III-Studie hatten am Ende einer 264-tägigen Behandlungsperiode, während der die Dosis Testogel basierend auf der gesamten Testosteronkonzentration titriert werden konnte, 77% (KI 69,8–83,2%) der Männer einen Gesamttestosteronspiegel im für eugonadale junge Männer normalen Bereich (300–1000 ng/dl).

Bei Patienten, die eine tägliche Testogel-Dosis erhielten, betrug die mittlere (\pm SD) Testosteronkonzentration am Tag 266 (C_{av}) 459 (\pm 218) ng/dl, die mittlere C_{max} war 689 (\pm 414) ng/dl und die mittlere C_{min} betrug 305 (\pm 121) ng/dl. Die entsprechenden Konzentrationen an Tag 364 (offene Erweiterungsperiode) waren C_{av} 454 (\pm 193) ng/dl, mittlere C_{max} 698 (\pm 382) ng/dl und mittlere C_{min} 302 (\pm 126) ng/dl.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Testosteron erwies sich *in vitro* im Reverse-Mutation-Testsystem (Ames-Test) oder in Hamsterovazellen als nicht mutagen. In tierexperimentellen Studien wurde eine Beziehung zwischen der Behandlung mit Androgenen und der Entwicklung bestimmter maligner Tumoren gefunden. Experimentelle Daten mit Ratten zeigten eine erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen nach Behandlung mit Testosteron.

Es ist bekannt, dass Sexualhormone die Entwicklung bestimmter durch bekannte Kanzerogene induzierte Tumoren fördern. Eine Korrelation zwischen diesen Befunden und dem tatsächlichen Risiko für den Menschen wurde nicht nachgewiesen.

Bei der Verabreichung von exogenem Testosteron wurde über die Unterdrückung der Spermatogenese bei der Ratte, dem Hund und nicht-menschlichen Primaten berichtet. Diese Unterdrückung war reversibel und normalisierte sich nach dem Ende der Anwendung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980
Isopropylmyristat (Ph. Eur.)
Ethanol 96 %
Natriumhydroxid
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrdosenbehältnis (aus einem Polypropylenbehälter mit einem LDPE-beschichteten Beutel) mit Pumpe, das 88 g Gel enthält und mindestens 60 Dosen abgibt.

Packungsgrößen:

- 1 Behältnis pro Karton
- Packungen mit 1, 2, 3 oder 6 Behältnissen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Besins Healthcare Germany GmbH
Mariendorfer Damm 3
12099 Berlin
Telefon: +49 30 408199-0
Telefax: +49 30 408199-100
E-Mail: medizin@besins-healthcare.com
www.besins-healthcare.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93105.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. März 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
5. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

