

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TESTAVAN® 20 mg/g transdermales Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Gel enthält 20 mg Testosteron. Ein Pumpenhub liefert 1,15 g (1,25 ml) Gel, entsprechend 23 mg Testosteron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 g Gel enthält 0,2 g Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Gel.

Homogenes, durchsichtiges bis leicht schimmerndes Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Männer**

Die empfohlene Anfangsdosis von TESTAVAN beträgt 23 mg Testosteron (ein Pumpenhub) einmal täglich. Zur Sicherstellung der korrekten Dosierung müssen die Serum-Testosteronspiegel regelmäßig bestimmt und die Dosis so titriert werden, dass eugonadale Serum-Testosteronspiegel aufrechterhalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Etwa 14 und 35 Tage nach Behandlungsbeginn bzw. nach einer Dosisanpassung sollte der Serum-Testosteronspiegel jeweils 2–4 Stunden nach Auftragen des Gels bestimmt werden. Wenn die Serum-Testosteronkonzentration unter 17,3 nmol/l (500 ng/dl) liegt, kann die TESTAVAN-Tagesdosis um einen Pumpenhub erhöht werden. Wenn die Serum-Testosteronkonzentration mehr als 36,4 nmol/l (1050 ng/dl) beträgt, kann die TESTAVAN-Tagesdosis um einen Pumpenhub reduziert werden.

Das Titrieren der Dosis muss sowohl am Serum-Testosteronspiegel als auch an den klinischen Anzeichen und Symptomen eines Testosteronmangels ausgerichtet werden.

Ältere Patienten

Gleiche Dosis wie bei Männern. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der physiologische Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter niedriger ist (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Maximaldosis

Die empfohlene Maximaldosis beträgt 69 mg Testosteron pro Tag, entsprechend 3 Pumpenhüben.

Nieren- und Leberinsuffizienz

Es wurden keine Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz durchgeführt. Daher sollte die Testosteronersatztherapie bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Nach der Behandlung mit TESTAVAN

sind die Testosteronspiegel von Probanden mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz mit denen von Probanden mit normaler Nierenfunktion vergleichbar (siehe Abschnitt 5.2).

Frauen

TESTAVAN ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

Kinder und Jugendliche

TESTAVAN ist bei Kindern nicht indiziert und wurde bei männlichen Personen im Alter von unter 18 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung

Transdermale Anwendung.

TESTAVAN ist ein Gel, das mit dem Applikator an Oberarm und Schulter aufgetragen wird. Die Patienten sollten angewiesen werden, TESTAVAN nicht mit den Fingern oder Händen aufzutragen.

Entlüften einer neuen Pumpe (Priming)

Zum Sicherstellen der korrekten Dosierung müssen Patienten angewiesen werden, jede neue Pumpe vor dem erstmaligen Gebrauch zu entlüften, indem sie den Pumpenkopf über einem Papiertuch vollständig herunterdrücken, bis Gel austritt. Das erste Gel sowie das benutzte Papiertuch sind sicher zu entsorgen.

Anwendung

TESTAVAN sollte einmal täglich möglichst zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, mit dem Applikator auf die saubere, trockene, intakte Haut am Oberarm oder an der Schulter aufgetragen werden. Wenn TESTAVAN auf den Bauch oder den Oberschenkel aufgetragen wird, wird eine geringere Menge an Testosteron aufgenommen, so dass ein Wechsel des Applikationsortes nicht zu empfehlen ist (siehe Abschnitt 5.2).

Nach Entfernen des Applikatordeckels wird der Pumpenkopf über den Applikatorkopf gehalten und einmal vollständig heruntergedrückt. Die Patienten müssen angeleitet werden, jeweils nur einen Pumpenhub auf den Applikator zu geben. Der Applikator dient dazu, das Gel gleichmäßig über einen möglichst großen Bereich auf Oberarm und Schulter zu verteilen. Dabei ist darauf zu achten, dass kein Gel an die Hände gelangt. Wenn für die Tagesdosis mehr als ein Pumpenhub erforderlich ist, wird der Vorgang an Oberarm und Schulter auf der anderen Seite wiederholt.

Siehe Tabelle

Reinigung des Applikators

Nach Gebrauch wird der Applikator mit einem Tuch gereinigt und der Deckel wieder aufgesetzt. Das benutzte Papiertuch muss sicher entsorgt und das Produkt sicher außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.

Nach der Anwendung

Patienten müssen angewiesen werden,

- sich sofort die Hände mit Wasser und Seife zu waschen, wenn das TESTAVAN-Gel während der Anwendung mit den Händen in Berührung kam.
- die Applikationsstelle vollständig trocknen zu lassen, bevor sie sich anziehen.
- mindestens 2 Stunden zu warten, bevor sie duschen, schwimmen oder baden, um eine verminderte Testosteron-Resorption zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).
- Kleidung zu tragen, die die Applikationsstelle stets bedeckt, um eine versehentliche Übertragung auf andere Personen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Propylenglycol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekanntes oder vermutetes Brust- oder Prostatakarzinom

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

TESTAVAN darf nur bei nachgewiesenem männlichem Hypogonadismus und nur dann angewendet werden, wenn vor Behandlungsbeginn eine andere Ursache der Symptome ausgeschlossen wurde. Der Testosteronmangel sollte vor Beginn einer Testosteronsubstitution wie beispielsweise mit TESTAVAN klinisch (Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung der Körperzusammensetzung, Asthenie, verminderte Libido, erektile Dysfunktion usw.) sowie durch zwei separate Testosteronbestimmungen im Blut bestätigt werden.

Vor Beginn einer Testosteronersatztherapie müssen sich alle Patienten einer eingehenden Untersuchung unterziehen, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen.

Bei Patienten, die eine Testosteron-Therapie erhalten, muss mindestens einmal jährlich und bei älteren Patienten und Risikopatienten (Patienten mit klinischen oder familiären Faktoren) mindestens zweimal jährlich eine

Dosis	Anwendungsverfahren
23 mg (1 Pumpenhub)	Auftragen des Gels eines Pumpenhubes auf Oberarm und Schulter.
46 mg (2 Pumpenhübe)	Auftragen des Gels eines Pumpenhubes auf Oberarm und Schulter einer Seite. Auftragen des Gels eines weiteren Pumpenhubes auf Oberarm und Schulter der anderen Seite.
69 mg (3 Pumpenhübe)	Auftragen des Gels eines Pumpenhubes auf Oberarm und Schulter einer Seite. Auftragen des Gels eines weiteren Pumpenhubes auf Oberarm und Schulter der anderen Seite. Auftragen des Gels eines dritten Pumpenhubes auf Oberarm und Schulter der ersten Seite.

sorgfältige und regelmäßige Untersuchung der Prostata und der Brust nach empfohlenen Methoden (digital-rektale Untersuchung und Bestimmung des prostataspezifischen Antigens im Serum (PSA)) erfolgen.

Der Testosteronspiegel sollte vor Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden. Ärzte sollten die Dosis individuell anpassen, um einen eugonadalen Testosteronspiegel aufrechtzuerhalten. Bestimmte klinische Anzeichen wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme und verlängerte oder häufige Erektionen können auf eine zu hohe Androgenexposition hindeuten, die eine Dosisanpassung erfordert.

Androgene können die Progression eines subklinischen Prostatakarzinoms und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen.

Bei der Anwendung von TESTAVAN bei Krebspatienten mit einem Hyperkalzämierisiko (und einer damit verbundenen Hyperkalzurie) aufgrund von Knochenmetastasen ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten wird eine regelmäßige Überwachung der Serum-Calciumkonzentration empfohlen.

TESTAVAN ist nicht zur Behandlung der männlichen Sterilität oder Impotenz indiziert.

Es liegen nur unzureichende Erfahrungen über die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von TESTAVAN bei Patienten im Alter von über 65 Jahren vor. Derzeit besteht kein Konsens über altersspezifische Referenzwerte für Testosteron. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der physiologische Serum-Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter niedriger ist.

Da Testosteron zu einem Blutdruckanstieg führen kann, ist bei der Anwendung von TESTAVAN bei Männern mit Hypertonie Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die an schwerer Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herzkrankheit leiden, kann eine Behandlung mit Testosteron schwere Komplikationen in Form von Ödemen mit oder ohne kongestive/r Herzinsuffizienz hervorrufen. In diesem Fall muss die Behandlung umgehend beendet 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 der 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.

Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, Epilepsie und Migräne ist Vorsicht geboten, da diese Erkrankungen durch die

Behandlung mit Testosteron verschlimmert werden können.

Es liegen veröffentlichte Berichte über ein erhöhtes Schlafapnoerisiko bei hypogonadalen Männern vor, die mit Testosteronestern behandelt wurden. Dies gilt insbesondere für Männer mit Risikofaktoren wie Adipositas oder chronischer Atemwegserkrankung.

Wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden Reaktion an der Applikationsstelle kommt, sollte die Behandlung überprüft und gegebenenfalls unterbrochen werden.

Bei Patienten, die eine langfristige Androgentherapie erhalten, sollten auch folgende Laborparameter regelmäßig kontrolliert werden: Hämoglobin und Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil.

TESTAVAN darf aufgrund seiner möglichen virilisierenden Wirkung bei Frauen nicht angewendet werden.

Da das Waschen nach der Anwendung von TESTAVAN niedrigere Testosteronspiegel zur Folge hat, ist der Patient anzuweisen, sich mindestens 2 Stunden nach dem Auftragen von TESTAVAN nicht zu waschen und nicht zu duschen. Wenn man sich innerhalb von bis zu 2 Stunden nach dem Auftragen des Gels wäscht, wird möglicherweise weniger Testosteron resorbiert.

Alkoholhaltige Arzneimittel wie TESTAVAN sind leicht entzündlich; vermeiden Sie daher offene Flammen oder Rauchen, bis das Gel getrocknet ist.

Übertragungsgefahr

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann das Testosteron-Gel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden und bei diesen Personen zu einem erhöhten Serum-Testosteronspiegel und bei einem wiederholten Kontakt eventuell zu Nebenwirkungen führen (z. B. Wachstum von Gesichtshaar und/oder Körperbehaarung, Akne, tiefere Stimme, Veränderungen des Menstruationszyklus von Frauen) (ungewollte Androgenisierungserscheinungen).

Der Arzt muss den Patienten sorgfältig über die Risiken einer Testosteronübertragung und Sicherheitsvorkehrungen (siehe unten) aufklären. TESTAVAN darf Patienten, bei denen eine Nichteinhaltung der Sicherheitsvorkehrungen zu erwarten ist, nicht verordnet werden (z. B. bei schwerem Alkoholismus, Drogenmissbrauch, schweren psychischen Störungen).

Die Übertragung wird durch das Tragen von Kleidung über der Applikationsstelle oder durch Duschen vor dem Körperkontakt vermieden.

Daher werden folgende Vorsichtsmaßnahmen empfohlen:

Für den Patienten:

- Damit die Hände nicht in Berührung mit dem Gel kommen, wird der Applikator angewendet, so dass die Gefahr einer Sekundärexposition mit Testosteron geringer ist.
- Wenn der Patient das Gel während der Anwendung mit den Händen berührt hat, muss er sich unmittelbar nach dem Auf-

tragen des Gels die Hände gründlich mit Wasser und Seife waschen.

- Der Applikationsbereich ist mit Kleidung zu bedecken, nachdem das Gel getrocknet ist.
- Vor jeder Situation, in der es voraussichtlich zu einem engen Hautkontakt mit einer anderen Person kommt, sollte der Patient duschen.

Für Personen, die nicht mit TESTAVAN behandelt werden:

- Bei Kontakt mit einer mit TESTAVAN behandelten Hautstelle, die ungewaschen oder unbedeckt ist, muss der Hautbereich, auf den möglicherweise Testosteron übertragen wurde, sobald wie möglich mit Wasser und Seife gewaschen werden.
- Der Arzt ist über Anzeichen einer zu starken Androgenexposition wie Akne oder Haarveränderungen zu informieren.

Um die Sicherheit des Partners/der Partnerin zu verbessern, müssen Patienten beispielsweise angewiesen werden, während der Kontaktdauer ein T-Shirt über der Applikationsstelle zu tragen oder vor dem Geschlechtsverkehr zu duschen.

Des Weiteren wird empfohlen, bei Kontakt mit Kindern ein T-Shirt über der Applikationsstelle zu tragen, um das Risiko einer Kontamination der Kinderhaut zu vermeiden.

Schwangere Frauen müssen jeglichen Kontakt mit Hautstellen vermeiden, die mit TESTAVAN behandelt wurden. Wenn die Partnerin schwanger wird, muss der Patient die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung besonders streng einhalten (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten müssen angewiesen werden, die Anwendung von Körperlotionen und Sonnenschutzmitteln im Applikationsbereich während und unmittelbar nach der Anwendung von TESTAVAN-Gel auf ein Minimum zu reduzieren.

Wechselwirkungen bei Laboruntersuchungen: Androgene können einen Abfall der Konzentration von Thyroxin-bindenden Globulinen hervorrufen und somit zu einem Abfall des Gesamtthyroxinspiegels im Serum (T4) und einem vermehrten Resin-Uptake von Trijodthyronin (T3) und T4 führen. Die Konzentration des freien Schilddrüsenhormons bleibt unverändert, und es gibt keine klinischen Belege für eine Fehlfunktion der Schilddrüse.

Die Anwendung von TESTAVAN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

TESTAVAN enthält Propylenglycol, das Hautreizungen hervorrufen kann.

TESTAVAN enthält Ethanol. Dieses Arzneimittel enthält 538,70 mg Alkohol (Ethanol) pro 1,15-g-Dosis, was 468,40 mg/g (46,84 % w/w) entspricht. Es kann ein brennendes Gefühl auf geschädigter Haut verursachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Androgene zusammen mit Antikoagulantien gegeben werden, kann die gerin-

nungshemmende Wirkung verstärkt werden. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, muss die International Normalized Ratio (INR) insbesondere zu Beginn und nach Ende der Androgenbehandlung engmaschig kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Testosteron mit adrenocortikotropem Hormon (ACTH) oder Kortikosteroiden kann die Wahrscheinlichkeit von Ödemen erhöhen. Daher müssen diese Arzneimittel, insbesondere bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Lebererkrankungen, mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die mit Androgenen behandelt werden und bei denen nach der Substitutionstherapie normale Testosteron-Plasmaspiegel erreicht werden, kann es zu einer Erhöhung der Insulinempfindlichkeit kommen.

Studien zu Wechselwirkungen mit Körperlotionen und Sonnenschutzmitteln wurden nicht durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

TESTAVAN ist nur zur Anwendung bei Männern bestimmt.

Es wurden keine klinischen Studien mit TESTAVAN zur Beurteilung der männlichen Fertilität durchgeführt. Die Spermatogenese kann durch TESTAVAN reversibel unterdrückt werden (siehe Abschnitt 5.3).

Schwangere Frauen müssen den Hautkontakt mit Hautstellen vermeiden, die mit TESTAVAN behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Für den Fall, dass eine mit TESTAVAN behandelte Hautstelle, die ungewaschen oder unbedeckt ist, in Kontakt mit der Haut einer schwangeren Frau kommt, muss der gesamte betroffene Hautbereich der Frau umgehend mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Testosteron kann eine virilisierende Wirkung auf den Fötus haben.

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

TESTAVAN hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Studien der Phasen II und III über bis zu 9 Monate wurden als Nebenwirkungen am häufigsten Reaktionen an der Applikationsstelle (4 %), einschließlich Hautausschlag, Erythem, Pruritus, Dermatitis, Trockenheit und Hautreizungen, angegeben. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt.

b. Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Studien der Phasen II und III mit TESTAVAN angegeben wurden. Alle angegebenen Nebenwirkungen mit einem angenommenen Zusammenhang sind nach Systemorganklasse und entspre-

chend der folgenden Häufigkeit angegeben: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Siehe Tabelle 1

In der folgenden Tabelle sind weitere bekannte Nebenwirkungen nach Literaturangaben und Spontanberichten über Testosteron-Gels aufgeführt:

Siehe Tabelle 2

Aufgrund des Alkoholgehalts des Produkts können häufige Anwendungen Hautreizungen und eine trockene Haut hervorrufen.

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-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen werden gebeten, 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

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierungen mit TESTAVAN berichtet.

Symptome

Klinische Anzeichen wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme und verlängerte oder häufige Erektionen können auf eine zu hohe Androgenexposition hindeuten. Deshalb müssen die Serum-Testosteronspiegel kontrolliert werden.

Behandlung

Die Behandlung einer Überdosierung besteht im Absetzen von TESTAVAN und einer symptomatischen und unterstützenden Behandlung.

Tabelle 1: Arzneimittelbedingte Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit TESTAVAN mehr als einmal berichtet wurden (n = 379).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Applikationsstelle (einschließlich Hautausschlag, Erythem, Pruritus, Dermatitis, Trockenheit und Hautreizungen)	
Untersuchungen	erhöhte Triglyzerid-Werte im Blut/Hypertriglyzeridämie, erhöhte PSA-Werte, erhöhter Hämatokrit	erhöhte Hämoglobin-Werte
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen

Tabelle 2

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen – bevorzugter Begriff
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Polyzythämie, Anämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Depression, Angst, Aggression, Nervosität, Feindseligkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesie
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen (Vasodilatation), tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe, Schlafapnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Es können verschiedene Hautreaktionen einschließlich Akne, Seborrhö und Glatzenbildung (Alopezie), Schwitzen und Hypertrichose auftreten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskel- und Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Beeinträchtigte Blasenentleerung, Harnwegsobstruktion

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen – bevorzugter Begriff
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie, verstärkte Erektion, Hodenstörungen, Oligospermie, benigne Prostatohyperplasie, Veränderungen der Libido (aufgrund einer Unterbrechung oder Reduktion der Spermatogenese bewirkt die Therapie mit hohen Dosen von Testosteron-Präparaten häufig eine Größenabnahme der Hoden; die Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen eine persistierende, schmerzhafte Erektion (Priapismus), Prostata-Anomalien und ein Prostata-Karzinom hervorrufen*)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Unwohlsein, Reaktionen an der Applikationsstelle. Hohe Dosen oder eine Langzeittherapie mit Testosteron führen gelegentlich zu einer vermehrten Wasserretention und Ödemen; es können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.
Untersuchungen	Gewichtszunahme, erhöhte PSA-Werte, erhöhter Hämatokrit, Erhöhung der Anzahl der Erythrozyten oder erhöhte Hämoglobin-Werte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischem Phosphat und Wasser) während der Behandlung mit hohen Dosen und/oder einer längeren Behandlung.
Leber- und Gallenerkrankungen	Ikterus und pathologische Leberwerte.

* Die Daten zum Prostatakarzinom-Risiko in Verbindung mit einer Testosterontherapie sind nicht eindeutig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, ATC-Code: G03BA03

Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) sind endogene Androgene und für das normale Wachstum und die normale Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane sowie für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Dazu gehören das Wachstum und die Reifung von Prostata, Samenbläschen, Penis und Skrotum, die Entwicklung von männlicher Behaarung in Gesicht, Brust, Axillae und Pubes, die Vergrößerung des Kehlkopfes, die Verdickung der Stimmbänder, Veränderungen der Körpermuskulatur und der Fettverteilung.

Eine unzureichende Testosteronsekretion aufgrund von Hodeninsuffizienz, Hypophysenstörung oder Mangel an Gonadotropin oder luteinisierendem Hormon-Releasing Hormon (LHRH) führt zu männlichem Hypogonadismus und niedrigem Serum-Testosteronspiegel. Zu den Symptomen eines niedrigen Testosteronspiegels zählen ein verminderter Sexualtrieb mit oder ohne Impotenz, Erschöpfung, Verlust an Muskelmasse, depressive Verstimmung und Regression der sekundären Geschlechtsmerkmale. Die Wiederherstellung eines normalen Testosteronspiegels kann mit der Zeit zu einer Zunahme der Muskelmasse sowie zu einer Verbesserung der Stimmung, des Sexualtriebs, der Libido und der Sexualfunktion

einschließlich der sexuellen Leistung und der Anzahl der Spontanerektionen führen.

Wenn Testosteron bei gesunden Männern äußerlich (exogen) angewendet wird, kann die Freisetzung von endogenem Testosteron durch eine negative Rückkopplung des luteinisierenden Hormons (LH) in der Hypophyse vermindert sein. Bei hohen Dosen exogener Androgene kann die Spermatogenese auch durch Hemmung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) in der Hypophyse supprimiert werden.

Die Anwendung von Androgenen führt zur Retention von Natrium, Stickstoff, Kalium, Phosphor und zu einer verminderten Calci-umausscheidung im Urin. Es wurde berichtet, dass Androgene den Protein-Anabolismus fördern und den Protein-Katabolismus vermindern. Die Stickstoffbilanz wird nur durch eine ausreichende Kalorien- und Proteinzufuhr verbessert. Es wurde berichtet, dass Androgene durch die Förderung der Erythropoietin-Produktion die Bildung von roten Blutkörperchen fördern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mit TESTAVAN werden physiologische Mengen Testosteron zugeführt, die einen Spiegel von zirkulierendem Testosteron erzeugen, der dem normalen Spiegel bei gesunden Männern gleicht (d. h., 300 – 1050 ng/dl). TESTAVAN wurde in einer multizentrischen, unverbundeten, 120-tägigen klinischen Studie der Phase III (Studie 000127) bei 159 hypogonadalen Männern im Alter von 18 bis 75 Jahren (Durchschnittsalter 54,1 Jahre) untersucht. Die Studienteilnehmer waren Weiße (77 %), Schwarze (20 %), Asiaten (2 %)

und multirassisch (1 %). In der Phase-III-Studie hatten am Ende einer 90-tägigen Behandlung, in der die TESTAVAN-Dosis an den Gesamttestosteronspiegel angepasst werden konnte, 76,1 % der Männer über einen Zeitraum von 24 Stunden einen durchschnittlichen Testosteronspiegel (C_{ave}) im eugonadalen Bereich (300 – 1050 ng/dl).

In Abbildung 1 ist das Profil des durchschnittlichen Testosteronspiegels an Tag 90 dargestellt. In Tabelle 1 sind die pharmakokinetischen Parameter für das Gesamttestosteron an Tag 90 für die jeweilige TESTAVAN-Dosis aufgeführt.

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 3 auf Seite 5

Resorption

TESTAVAN bewirkt eine transdermale Testosteronzufuhr. Die mediane T_{max} beträgt etwa 2–4 Stunden nach der Anwendung. Die Gesamttestosteronkonzentrationen sinken etwa 12 Stunden nach der Applikation wieder auf Werte wie vor der Anwendung. Nach einer täglichen Applikation über 10 Tage kommt es zu keiner Akkumulation. Die Anwendung am Oberarm und der Schulter führt zu höheren Serum-Testosteronkonzentrationen verglichen mit der Anwendung am Bauch oder der Innenseite des Oberschenkels. Die mittlere C_{max} betrug entsprechend 926, 451 bzw. 519 ng/dl und die mittlere C_{ave} 557, 372 bzw. 295 ng/dl.

Eine Studie der Phase II hat ergeben, dass die Gesamttestosteronkonzentration nach der täglichen Applikation von 23, 46 bzw. 69 mg TESTAVAN dosisabhängig anstieg.

Verteilung

Zirkulierendes Testosteron ist im Serum hauptsächlich an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Die Albumin-gebundene Fraktion von Testosteron dissoziiert leicht von Albumin und ist vermutlich bioaktiv. Der an SHBG gebundene Anteil von Testosteron wird nicht als biologisch aktiv angesehen. Etwa 40 % des Testosterons im Plasma sind an SHBG gebunden, 2 % sind nicht gebunden (frei), und der Rest ist an Albumin und andere Proteine gebunden.

Biotransformation

Die Angaben in der Literatur zur Halbwertszeit von Testosteron schwanken recht stark und reichen von 10 bis 100 Minuten. Testosteron wird über zwei unterschiedliche Wege zu verschiedenen 17-Ketosteroiden metabolisiert. Die hauptsächlichsten aktiven Metaboliten von Testosteron sind Östradiol und Dihydrotestosteron (DHT).

Elimination

Etwa 90 % von intramuskulär verabreichtem Testosteron werden über den Urin als Glukuron- und Schwefelsäurekonjugate von Testosteron und dessen Metaboliten ausgeschieden. Etwa 6 % einer Dosis werden mit den Fäzes vorwiegend in unkonjugierter Form ausgeschieden.

Auswirkung von Duschen

Durch das Duschen 1 bzw. 2 Stunden nach der Anwendung von TESTAVAN war C_{ave} im Vergleich zu Teilnehmern, die nach der Anwendung von TESTAVAN nicht geduscht haben, um 19,2 % bzw. 14,3 % geringer. Das

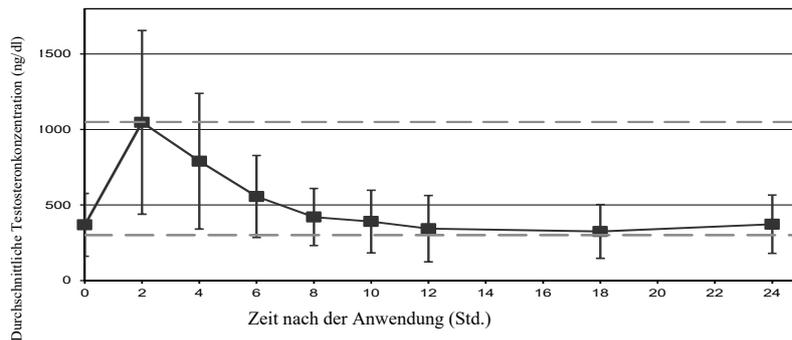


Abbildung 1 Mittelwert \pm SD des Serumspiegels von Testosteron an Tag 90 nach Dosis titration von TESTAVAN

Tabelle 3 Pharmakokinetische Parameter von Gesamttestosteron an Tag 90 nach Titration, Gesamtgruppe der Studie 000127

TESTAVAN-Dosis an Tag 90	n	C_{min}	C_{ave}	C_{max}	T_{max}
		(ng/dl)	(ng/dl)	(ng/dl)	(Std)
		Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Median
23 mg	5	191 \pm 49	368 \pm 121	721 \pm 254	4,02
46 mg	45	277 \pm 140	506 \pm 207	1.228 \pm 640	2,02
69 mg	89	229 \pm 82	438 \pm 164	1.099 \pm 595	2,08

C_{min} : minimale Konzentration; C_{ave} : durchschnittliche Konzentration über einen Zeitraum von 24 Stunden; C_{max} : maximale Konzentration; T_{max} : Dauer bis zur maximalen Konzentration; SD: Standardabweichung

Duschen 6 Stunden nach der Anwendung von TESTAVAN hat zu keiner Abnahme von C_{ave} geführt.

Nierenfunktion

C_{ave} und C_{max} waren bei Probanden mit normaler Nierenfunktion und bei Probanden mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz vergleichbar. Es sind keine Daten zur Anwendung bei Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien ergaben keine anderen Wirkungen als jene, die durch das Hormonprofil von TESTAVAN erklärt werden können.

Fertilitätsstudien bei Nagetieren und Primaten haben ergeben, dass die Behandlung mit Testosteron die männliche Fertilität durch eine dosisabhängige Hemmung der Spermatogenese beeinträchtigen kann.

Es hat sich gezeigt, dass Testosteron beim Rückmutationstest (Ames-Test) oder Ovarialzelllinien des chinesischen Hamsters in vitro nicht mutagen ist. Bei Labortieren wurde ein Zusammenhang zwischen einer Androgenbehandlung und bestimmten Krebsformen festgestellt. Daten von Ratten zeigten eine erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinom nach der Behandlung mit Testosteron.

Es ist bekannt, dass Sexualhormone die Entstehung bestimmter Tumortypen fördern, die durch bekannte Karzinogene ausgelöst werden. Ein Zusammenhang zwischen diesen Ergebnissen und dem tatsächlichen Risiko beim Menschen wurde nicht festgestellt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt belegen, dass TESTAVAN ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %
Gereinigtes Wasser
Propylenglycol
Diethylenglycolmonoethylether (Ph. Eur.)
Carbomer 980
Trolamin
Natriumedetat (Ph. Eur.)

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 für die Aufbewahrung erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TESTAVAN liegt als Mehrfachdosis-Behälter vor, der aus einer Dosierpumpe mit einem beschichteten Beutel in einer Flasche und einem oder ohne Applikator mit Hygienedekel besteht. Dosierpumpen ohne Kappenapplikatoren werden mit einem zusätzli-

chen Deckel oben auf dem Pumpenkopf ausgestattet.

Die Pumpe besteht aus Polypropylen, Ethylen-Propylen-Dien-Monomer und Edelstahl. Der Beutel besteht aus Schichten von Polyethylen/Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen, umhüllt von einer starren Polypropylen-Flasche.

Das Arzneimittel ist in Packungen mit einem Mehrfachdosis-Behälter oder drei (3 \times 1) Mehrfachdosis-Behältern erhältlich. Jede Pumpe enthält 85,5 g TESTAVAN-Gel. Es können 56 Einzeldosen (Pumpenhübe) entnommen werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

The Simple Pharma Company Limited
Ground Floor, 71 Lower Baggot St
Dublin D02 P593
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

99264.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.07.2018/15.02.2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse: contact@simplepharma.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt