

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tostran 20 mg/g transdermales Gel.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Gel enthält 20 mg Testosteron. Ein Druck des Dosierkolbens ergibt 0,5 g Gel mit 10 mg Testosteron.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Ein Gramm Gel enthält 1 mg Butylhydroxytoluol.

Ein Gramm Gel enthält 350 mg Propylenglycol.

Ein Gramm Gel enthält 150 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Gel.

Klares, farbloses bis leicht gelbes Gel.

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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene und ältere Männer
Die empfohlene Anfangsdosis von Tostran ist 3 g Gel (60 mg Testosteron), aufgetragen einmal täglich jeweils morgens etwa zur gleichen Zeit. Die Dosis titration sollte anhand der Serum-Testosteronspiegel sowie der vorhandenen klinischen Anzeichen und Symptome für einen Androgen-Mangel erfolgen. Es sollte berücksichtigt werden, dass die physiologischen Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter zurückgehen.

Die Tagesdosis sollte 4 g Gel (80 mg Testosteron) nicht übersteigen.

Kinder und Jugendliche

Tostran ist nicht für die Anwendung bei Kindern indiziert und wurde klinisch bei Männern unter 18 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung.

Die Dosis kann auf den Bauch aufgetragen werden (die gesamte Dosis auf einen Bereich von mindestens 10 mal 30 cm) oder auf **beide** Innenseiten der Oberschenkel (jeweils eine Hälfte der Dosis auf einen Bereich von mindestens 10 mal 15 cm auf jede Innenseite). Es wird empfohlen, die Anwendungsstelle, d. h. Bauch bzw. Innenseiten der Oberschenkel, täglich zu wechseln, um das Risiko von Reaktionen an der Anwendungsstelle zu minimieren.

Das Gel sollte auf saubere, trockene, intakte Haut aufgetragen werden. Es sollte leicht mit einem Finger eingerieben werden, bis es eingetrocknet ist. Anschließend sollten die Hände sorgfältig mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Sobald das Gel getrocknet ist, bedecken Sie die Anwendungsstelle mit einem sauberen Kleidungsstück (beispielsweise mit einem T-Shirt). Bevor Sie mit einer anderen Person (einem Erwachsenen oder Kind) in engen körperlichen Kontakt kommen, waschen Sie die Anwendungsstelle nach der empfohlenen Zeitspanne (mindestens 2 Stunden) mit Wasser und Seife und bedecken Sie sie dann erneut mit einem sauberen Kleidungsstück.

Bei jedem vollen Kolbenhub wird ein halbes Gramm Gel (10 mg Testosteron) aus dem Behälter abgegeben. Um eine volle erste Dosis zu erhalten, muss die Behälterpumpe zuerst vorbereitet werden. Dazu halten Sie den Behälter in aufrechter Position und drücken den Dosierkolben wiederholt langsam ganz durch, bis Gel erscheint. Drücken Sie den Dosierkolben weitere sechs Mal. Entsorgen Sie das Gel, das bei den ersten sechs Hüben austritt. Die Pumpe muss nur vor der ersten Dosis vorbereitet werden. Den Behälter zwischen den Einsätzen aufrecht stehend lagern.

In der Tabelle 1 unten ist die Menge des nach der Pumpenvorbereitung abgegebenen Gels und die entsprechende Menge Testosteron angegeben, die nach der jeweiligen Anzahl an Kolbenhüben auf die Haut aufgetragen wird.

Siehe Tabelle 1

Patienten, die sich morgens waschen, müssen Tostran nach dem Waschen, Baden oder Duschen anwenden.

Tostran darf nicht auf die Genitalien aufgetragen werden.

Behandlungskontrolle

Zur Sicherstellung der richtigen Dosierung sollte die Testosteron-Konzentration im Serum etwa 14 Tage nach Therapiebeginn und dann in regelmäßigen zeitlichen Abständen gemessen werden. Die Blutprobe zur Messung des Serum-Testosteron-Spiegels sollte 2 Stunden nach der Anwendung von Tostran genommen werden. Wenn die Serum-Testosteron-Konzentration zwischen 5,0 und 15,0 µg/l liegt, sollte die Dosis von 3 g/Tag nicht verändert werden. Wenn die Serum-Testosteron-Konzentration unter 5,0 µg/l liegt, sollte die Dosis auf 4 g/Tag (80 mg Testosteron) erhöht werden. Wenn die Testosteron-Konzentration über 15,0 µg/l liegt, sollte die Dosis auf 2 g/Tag (40 mg Testosteron) reduziert werden. Falls nötig, kann die Dosierung auch in kleineren Schritten von 0,5 g Gel (10 mg Testosteron) angepasst werden.

Wegen der Variabilität der Analysewerte aus unterschiedlichen Labors sollten alle Testos-

teron-Messungen von demselben Labor ausgeführt werden.

Es existieren nur begrenzte Erfahrungen über die Behandlung mit Tostran bei Männern, die älter als 65 Jahre sind.

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen mit dem Arzneimittel durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Tostran 20 mg/g transdermales Gel ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekanntem oder vermutetem Karzinom der Brust oder der Prostata.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tostran sollte nicht zur Behandlung unspezifischer, auf Hypogonadismus hindeutender Symptome angewendet werden, wenn ein Testosteron-Mangel nicht nachgewiesen wurde und andere Ätiologien für die Symptome nicht ausgeschlossen wurden. Ein Testosteron-Mangel sollte durch klinische Merkmale klar nachgewiesen und durch zwei separate Blut-Testosteronmessungen bestätigt worden sein, bevor eine Testosteron-Substitutionstherapie, einschließlich einer Tostran-Behandlung, eingeleitet wird.

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 kongestive/r Herzinsuffizienz einhergehen können. In diesem Fall muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken, Tostran sollte daher bei Männern mit arterieller Hypertonie mit Vorsicht angewandt werden.

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 und Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil.

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit mit der Anwendung

Tabelle 1: Tostran-Dosierung im Anschluss an die Pumpenvorbereitung

Anzahl Hübe	Gel-Menge (g)	Menge des auf die Haut aufgetragenen Testosterons (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

von Tostran 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.

Tostran ist nicht zur Behandlung männlicher Sterilität oder sexueller Impotenz indiziert.

Vor Beginn einer Testosteron-Substitutionstherapie müssen alle Patienten eingehend untersucht werden, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung von Prostata- und Brust nach empfohlenen Verfahren (digitale rektale Untersuchung und Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum) ist bei Patienten unter Testosterontherapie mindestens einmal jährlich erforderlich, bei älteren Patienten sowie Risikopatienten (d. h. Patienten mit klinischen oder familiären Faktoren) zweimal jährlich.

Androgene können die Progression von subklinischem Prostatakarzinom und benigner Prostatahyperplasie beschleunigen.

Es liegen keine Studien zum Sicherheits- und Unbedenklichkeitsprofil dieses Arzneimittels bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vor. Daher sollte eine Testosteron-Substitutionstherapie bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung mit Testosteron bei Männern mit Hypogonadismus kann bei einigen Patienten eine Schlafapnoe verstärken, besonders bei Patienten mit Risikofaktoren wie Adipositas oder chronischer Lungenerkrankung.

Bei Patienten mit skeletalen Metastasen ist wegen des Risikos einer sich durch die Androgentherapie entwickelnden Hyperkalzämie/Hyperkalziurie Vorsicht geboten. Eine regelmäßige Überwachung der Kalzium-Serumspiegel wird bei diesen Patienten empfohlen.

Tostran sollte bei Patienten mit Epilepsie und Migräne mit Vorsicht angewendet werden, da es zu einer Verschlimmerung dieser Krankheiten kommen kann.

Eine verbesserte Insulinsensitivität kann unter Androgen-Behandlung bei Patienten auftreten, die unter der Substitutionstherapie normale Testosteron-Plasmakonzentrationen erreichen.

Allgemein: Bestimmte klinische Zeichen können auf eine übermäßige Androgenexposition hinweisen, was eine Anpassung der Dosis erforderlich macht. Der Arzt sollte den Patienten anweisen, jedes der folgenden Ereignisse zu berichten:

- Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme.
- Zu häufige oder anhaltende Erektionen des Penis.
- Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen der Hautfarbe oder Schwellung der Fußgelenke.
- Atemstörungen, auch beim Schlafen.

Wenn der Patient eine schwerwiegende Reaktion an der Anwendungsstelle entwickelt,

sollte die Behandlung überprüft und – falls nötig – eingestellt werden.

Sportler sollten darüber informiert werden, dass Tostran einen Wirkstoff (Testosteron) enthält, der bei Dopingtests zu positiven Ergebnissen führen kann. Androgene eignen sich nicht zur Verbesserung der Muskelentwicklung bei gesunden Personen oder zur Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit.

Tostran sollte wegen der möglichen virilisierenden Wirkung nicht bei Frauen 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 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.

Mögliche Übertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann Testosteron-Gel jederzeit nach der Anwendung durch engen körperlichen Kontakt auf andere Personen übertragen werden. Dies kann zu erhöhten Testosteronspiegeln im Serum und möglicherweise zu unerwünschten Nebenwirkungen (z. B. verstärkte Gesichts- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeit des Menstruationszyklus bei Frauen oder vorzeitige Pubertät und Vergrößerung der Genitalien bei Kindern) führen, wenn ein solcher Kontakt wiederholt erfolgt (unbeabsichtigte Androgenisierung).

Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko einer Testosteron-Übertragung und die entsprechenden Sicherheitsanweisungen informieren (siehe unten). Tostran sollte Patienten, bei denen das Risiko einer Nichteinhaltung der Sicherheitsanweisungen erhöht ist (z. B. schwerer Alkoholismus, Drogenmissbrauch, schwere psychiatrische Störungen) nicht verordnet werden.

Eine Übertragung kann durch das Tragen von Kleidung über der Anwendungsstelle oder durch Baden bzw. Duschen vor einem Hautkontakt vermieden werden.

Dementsprechend werden die folgenden Vorsichtsmaßnahmen empfohlen:

Für den Patienten:

- Waschen der Hände mit Wasser und Seife nach Anwendung des Gels.
- Bedecken der Anwendungsstelle mit Kleidung, nachdem das Gel eingetrocknet ist.
- Baden oder Duschen vor jeder Situation mit dieser Art von Hautkontakt.

Für die medizinische Fachkraft oder Pflegekraft:

- Wenn die medizinische Fachkraft oder die Pflegekraft das Testosterongel auf den Patienten auftragen soll, sind Einweghandschuhe zu tragen.
- Die Einweghandschuhe sollten alkoholbeständig sein, da das Gel sowohl Ethanol als auch 2-Propanol enthält, welche das Eindringen von Testosteron unterstützen.

Für Personen, die nicht mit Tostran behandelt werden:

- Im Fall von Kontakt mit einem behandelten Hautareal, das nicht gewaschen wurde oder nicht mit Kleidung bedeckt war: unverzügliches Waschen des Hautareals, auf das möglicherweise Testosteron übertragen wurde, mit Wasser und Seife.
- Mitteilung von Anzeichen einer übermäßigen Androgenexposition, wie Akne oder Haarveränderungen.

Um das Risiko für die Partnerin/den Partner zu verringern, sollte der Patient zum Beispiel angewiesen werden, mindestens vier Stunden nach der Anwendung von Tostran keinen Geschlechtsverkehr zu haben, während des Hautkontakts Kleidung über der Anwendungsstelle zu tragen, oder vor einem Geschlechtsverkehr zu baden oder zu duschen.

Zusätzliche Vorsicht ist bei der Anwendung dieses Arzneimittels erforderlich, wenn ein enger körperlicher Kontakt zu Kindern besteht, da eine sekundäre Übertragung von Testosteron durch die Kleidung nicht ausgeschlossen werden kann. Bei körperlichem Kontakt mit Kindern ist die korrekte Anwendungstechnik (siehe Abschnitt 4.2) unbedingt einzuhalten; einschließlich des Bedeckens der Anwendungsstelle mit einem sauberen Kleidungsstück nach dem Trocknen des Gels. Bitte waschen Sie die Anwendungsstelle nach der empfohlenen Zeitspanne (mindestens 2 Stunden) mit Seife und bedecken Sie sie wieder mit einem sauberen Kleidungsstück, bevor Sie in körperlichen Kontakt mit Kindern kommen.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit Hautarealen vermeiden, auf denen Tostran angewendet wurde. Patienten, deren Partnerin schwanger ist, müssen die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig einhalten (siehe auch Abschnitt 4.6).

Testosteron-Absorptionsstudien an Patienten, die mit Tostran behandelt wurden, weisen darauf hin, dass die Patienten zwischen der Anwendung des Gels und dem Baden oder Duschen eine Wartezeit von mindestens zwei Stunden einhalten sollten.

Dieses Arzneimittel enthält Butylhydroxytoluol (E 321), das örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis), Reizungen der Augen und der Schleimhäute hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 175 mg Propylenglykol pro Kolbenhub. Dieses Arzneimittel enthält 75 mg Ethanol pro Kolbenhub. Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen. Das Arzneimittel ist brennbar, bis es vollständig getrocknet ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Androgene zusammen mit Antikoagulantien verwendet werden, kann sich die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, muss die INR sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Beginn oder Beendigung der Androgen-Therapie oder bei einer Änderung der Tostran-Dosis.

Die gleichzeitige Anwendung von Testosteron und ACTH oder Corticosteroiden könnte die Wahrscheinlichkeit von Ödemen begünstigen. Daher sollten diese Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung.

Wechselwirkungen in Labortests: Androgene könnten die Konzentrationen von Thyroxin-bindendem Globulin vermindern, was zu geringeren Gesamt-T4-Serumkonzentrationen und einer verstärkten Anionenaustauscher-Adsorption von T3 und T4 führt. Die Konzentrationen von freiem Schilddrüsenhormon bleiben jedoch unverändert, und es gibt keinen klinischen Beweis für eine Schilddrüsenfunktionsstörung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tostran ist nur zur Anwendung bei Männern vorgesehen.

Tostran ist nicht zur Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen indiziert. Es wurden keine Studien an Frauen durchgeführt. Schwangere sollten jeden Kontakt mit Hautarealen vermeiden, auf denen Tostran angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Tostran kann unerwünschte, virilisierende Auswirkungen auf den Fötus haben. Bei einem Kontakt mit behandelter Haut sollte der betroffene Bereich so bald wie möglich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

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 einer kontrollierten klinischen Studie (bis zu 4 g Tostran) am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Anwendungsstelle (26%), wie Parästhesie, Xerose, Pruritus und Ausschlag oder Erythem. Die meisten dieser Reaktionen waren leicht bis mäßig ausgeprägt und gingen trotz fortgesetzter Anwendung teilweise oder vollständig zurück.

Alle berichteten Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung von Tostran vermutet wird, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Bei zwei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte wurde Hyperglykämie als Nebenwirkung berichtet.

Gynäkomastie entwickelte sich bei 1,5% der Patienten, die wegen Hypogonadismus mit Testosteron behandelt werden, und bleibt gelegentlich bestehen.

In der Literatur wurden nach Anwendung anderer testosteronhaltiger Arzneimittel weitere unerwünschte Ereignisse berichtet, die in der folgenden Tabelle (gemäß MedDRA-, SOC- und PT-Terminologie) aufgeführt sind:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Als weitere seltene Nebenwirkungen in Verbindung mit Testosteronbehandlungen mit übermäßig hohen Dosierungen sind hepatische Neoplasien zu nennen.

Aufgrund der in dem Produkt enthaltenen sonstigen Bestandteile (Butylhydroxytoluol und Propylenglycol) kann die Anwendung auf der Haut Irritationen und trockene Haut verursachen. Diese Nebenwirkungen gehen in der Regel mit der Zeit zurück.

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 sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Literatur wird ein einzelner Fall einer akuten Testosteron-Überdosierung nach parenteraler Verabreichung von Testosteron-Enanthat berichtet. Diese führte zu Testosteron-Konzentrationen von bis zu 114,0 µg/l, was mit einem zerebrovaskulären Ereignis in Verbindung gebracht wurde. Die orale Einnahme von Tostran wird wegen des ausgedehnten first-pass-Metabolismus nicht zu klinisch signifikanten Testosteron-Konzentrationen führen. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Serum-Testosteronspiegel bei einer transdermalen Anwendung erreicht werden könnten.

Die Behandlung einer transdermalen Überdosierung erfolgt durch möglichst rasches Waschen der Anwendungsstelle mit Wasser und Seife, Abbrechen der Anwendung von Tostran und gegebenenfalls Behandlung der Symptome.

Tabelle 2:

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anstieg des Hämatokrits, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins				
Endokrine Erkrankungen		Zunahme des männlichen Körperbehaarungsmusters				
Gefäßerkrankungen		Hypertonie				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Anwendungsstelle	Peripheres Ödem				
Untersuchungen		Erhöhtes PSA				

Tabelle 3:

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anomale Gewichtszunahme, Natriumretention und Flüssigkeitsretention
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität, Feindseligkeit, Depression, verminderte Libido und gesteigerte Libido
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schlafapnoe-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelbsucht und anormale Leberfunktionstests (siehe Abschnitt 4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautreaktion einschließlich Akne, Seborrhoe und Haar ausfall (Alopezie)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe und Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnwegsobstruktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufigere Erektionen, Azoospermie, schmerzhaftere Erektion und Prostatakarzinom*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen	Elektrolyte im Blut anomal (Chlorid im Blut anomal, Kalium im Blut anomal, Kalzium im Blut anomal, Phosphor im Blut anomal) und Tastbefund der Prostata anomal

* Die Daten über das Prostatakrebs-Risiko im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie sind nicht schlüssig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, ATC-Code G03BA03

Die von den Hoden abgesonderten endogenen Androgene, hauptsächlich Testosteron und dessen Hauptmetabolit Dihydrotestosteron (DHT), sind für die Entwicklung der äußeren und inneren männlichen Geschlechtsorgane sowie für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich (Stimulation des Haarwuchses, Stimmbruch und Entwicklung der Libido). Sie haben eine allgemeine Wirkung auf den Protein-Anabolismus, beeinflussen die Entwicklung der Skelettmuskulatur und die Körperfettverteilung und reduzieren die Ausscheidung von Stickstoff, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphaten und Wasser im Urin.

Testosteron beeinflusst nicht die Entwicklung der Hoden, reduziert jedoch die Exkretion von Gonadotropin aus der Hypophyse.

Die Wirkung von Testosteron auf bestimmte Zielorgane erfolgt nach einer peripheren Umwandlung von Testosteron zu Östradiol, das dann an die Östradiol-Rezeptoren in den Nuclei der Zielzelle bindet, z. B. in der Hypophyse, im Fettgewebe, Gehirn, Knochengewebe und in den Leydig-Zellen im Hoden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tostran ist ein hydroalkoholisches Präparat, das schnell trocknet, wenn es in die Haut eingerieben wird. Die Haut fungiert hierbei

als Reservoir für die anhaltende Abgabe von Testosteron in den Körperkreislauf. Die Testosteron-Resorption in das Blut hält während des gesamten 24-Stunden-Dosierungsintervalls an, wobei die Konzentrationen während der ganzen Zeit signifikant über dem Basiswert liegen. Wie sich gezeigt hat, haben variierende Anwendungsareale mit einer Größe zwischen 200 und 800 cm² keine klinisch relevante Auswirkung auf die Testosteron-Konzentrationen im Serum.

Die Anwendung auf der Innenseite der Oberschenkel und auf dem Bauch führt zu vergleichbaren Serum-Testosteron-Konzentrationen.

Die Bioverfügbarkeit von Tostran wird auf 12% geschätzt. Die Verabreichung von 3 g Gel täglich über 6 Monate führt im zeitlichen Mittel zu Serum-Testosteron-Konzentrationen von 5,0 ± 2,0 µg/l und zu individuellen Mindestkonzentrationen von 3,0 ± 1,0 µg/l und Maximalkonzentrationen von 12,0 ± 7,0 µg/l.

Verteilung

Etwa 40% des Testosterons im Plasma ist an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden, 2% bleiben ungebunden (frei) und der Rest ist lose an Albumin und andere Proteine gebunden. Das Albumin-gebundene Testosteron dissoziiert leicht und wird als bioaktiv angesehen. Dagegen ist die Bindung an SHBG stark. Die Konzentration des bioaktiven Testosterons im Serum setzt sich daher aus der ungebundenen Fraktion und der an Albumin gebundenen zusammen.

Metabolismus

Die hauptsächlichsten aktiven Metaboliten von Testosteron sind Östradiol und DHT. DHT

bindet mit höherer Affinität an SHBG als Testosteron. DHT wird weiter zu 3- α - und 2- β -Androstandiol metabolisiert.

Ausscheidung

Etwa 90% einer intramuskulär gegebenen Testosteron-Dosis werden über den Urin als Glucuronsäure- und Sulfatkonjugate von Testosteron und dessen Metaboliten ausgeschieden. Etwa 6% einer Dosis werden überwiegend in unkonjugierter Form über den Kot ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus toxikologischen Studien haben sich keine anderen Wirkungen ergeben als solche, die auf der Basis des Hormonprofils von Tostran erklärbar sind.

Testosteron hat sich *in vitro* im Rückmutationsmodell (Ames-Test) oder bei Verwendung von Hamster-Ovarialzellen als nicht-mutagen erwiesen. Bei Labortieren wurde eine Beziehung zwischen Androgenbehandlung und bestimmten Krebsarten beobachtet. Experimentelle Daten an Ratten haben eine erhöhte Prostatakrebs-Inzidenz nach Behandlung mit Testosteron gezeigt. Es ist bekannt, dass Sexualhormone die Entwicklung bestimmter, durch bekannte karzinogene Mittel induzierte, Tumore erleichtern. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Fertilitätsstudien an Nagetieren und Primaten haben gezeigt, dass eine Behandlung mit Testosteron dosisabhängig die Fertilität durch Unterdrückung der Spermatogenese beeinträchtigen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Ethanol, wasserfrei
2-Propanol
Ölsäure
Carbomer
Trolamin
Butylhydroxytoluol (E 321)
Wasser, gereinigt
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Den Behälter nach Anbruch aufrecht stehend lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 g-Mehrdosenbehältnis (bestehend aus einem Polypropylenkanister mit einem Kolben) mit einer Dosierungspumpe mit festem Dosierungsvolumen.

Packungsgrößen: 60 g, 2 × 60 g oder 3 × 60 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Advanz Pharma Limited
Suite 17 Northwood House
Northwood Avenue
Santry
Dublin 9
Irland

Mitvertrieb

Advanz Pharma Germany GmbH
Herforder Str. 69
33602 Bielefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

64953.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. Dezember 2006
Datum der letzten Verlängerung:
14. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

