

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: Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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. Testosteron-Serumspiegel sollten regelmäßig überprüft werden. Wenn die Testosteronkonzentration im Plasma 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 von Testogel bei männlichen Patienten unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Transdermale Anwendung.

Die Anwendung sollte durch den Patienten selbst auf die saubere, trockene und gesunde Haut auf dem rechten und linken Oberarm und den Schultern erfolgen.

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 der Anwendung müssen die Hände gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Nachdem das Gel getrocknet ist, sollte man die Applikationsstelle(n) mit Kleidung bedecken. Vor einem voraussichtlichen engen Körperkontakt mit einer anderen Person sollte die Applikationsstelle gründlich mit Wasser und Seife gewaschen werden. Für weitere Informationen zum Waschen nach der Anwendung siehe Abschnitt 4.4 (Unterabschnitt „Potenzielle Testosteronübertragung“).

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, den Druckknopf drei Mal langsam und vollständig ganz durchzudrücken. Die Dosierpumpe soll dabei in aufrechter Position sein. Das Gel der ersten drei Pumpenhübe soll entsorgt werden. Dieses Vorpumpen ist nur vor der ersten Anwendung der Dosierpumpe notwendig.

Nach dem Vorpumpen den Druckknopf einmal vollständig durchdrücken, um 1,25 g Testogel in die Handfläche zu geben und dann auf den Oberarmen und den Schultern anzuwenden.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei:

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

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, Asthenie, Abnahme der Libi-

do, 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 in demselben 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 Kalziumspiegel 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.

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 Aufrechterhal-

tung eugonadaler Testosteron-Serumspiegel sicherzustellen.

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

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten über 65 Jahre vor. Gegenwärtig gibt es keinen Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte. Es sollte jedoch 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 behandelten Hautfläche entwickelt, sollte die Therapie überprüft und wenn nötig abgebrochen werden.

Mit hohen Dosen exogener Androgene kann die Spermatogenese durch die Feedback-Hemmung des hypophysären follikelstimulierenden Hormons (FSH) 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 mit Androgenen gegen Hypogonadismus behandelt werden.

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

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

Potenzielle Testosteronübertragung

Testosterongel kann durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden und nach wiederholtem Kontakt bei diesen Personen zu erhöhten Testosteronkonzentrationen im Serum sowie zu Nebenwirkungen (unbeabsichtigte Androgenisierung) führen (z. B. verstärkte Gesichts-

und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus bei Frauen und vorzeitige Pubertät und Genitalvergrößerung bei Kindern). Wenn eine Virilisierung auftritt, sollte die Testosterontherapie sofort abgebrochen werden, bis die Ursache geklärt ist.

Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko der Testosteronübertragung, beispielsweise bei engem Körperkontakt zwischen Personen einschließlich Kindern, und über entsprechende Sicherheitsmaßnahmen informieren (siehe unten).

Der behandelnde Arzt sollte bei einer Verschreibung an Patienten, bei denen ein großes Risiko der Nichteinhaltung der Sicherheitsmaßnahmen besteht, den Abschnitt „Potenzielle Testosteronübertragung“ in besonderem Maße beachten.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen:

Für den Patienten:

- Händewaschen mit Wasser und Seife nach Anwendung des Gels.
- Bedecken der behandelten Hautfläche mit Kleidung nach dem Trocknen des Gels.
- Waschen der Anwendungsfläche vor jeder Gelegenheit, bei der ein enger Hautkontakt zu erwarten ist.

Für nicht mit diesem Arzneimittel behandelte Kontaktpersonen:

- Im Falle eines zufälligen Kontakts mit diesem Arzneimittel sollte die betroffene Person die betroffene Hautfläche unverzüglich mit Wasser und Seife waschen.
- Der Arzt ist über Anzeichen übermäßiger Androgenexposition wie Akne oder Veränderungen der Körperbehaarung zu informieren.

Patienten sollten nach der Anwendung dieses Arzneimittels mindestens eine Stunde warten, bevor sie duschen oder baden.

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

Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient die oben aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig beachten (siehe Abschnitt 4.6).

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

Orale Antikoagulanzen

Aufgrund von Änderungen der gerinnungshemmenden Wirkung (verstärkte Wirkung der oralen Antikoagulanzen durch Änderung der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber und kompetitive Hemmung der Plasmaproteinbindung) wird 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).

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 wegen einer möglichen virilisierenden Wirkung auf den Fetus bei schwangeren Frauen nicht indiziert.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit Hautflächen vermeiden, auf die Testogel aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4). Mit den Anwendungsflächen des Gels in Kontakt gekommene Hautpartien müssen so schnell wie möglich 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

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

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Anwendung der empfohlenen Dosis von Testogel waren psychische Störungen und Hautreaktionen an der Applikationsstelle.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- 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

Daten aus klinischen Prüfungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die in der 182-tägigen Doppelblind-Periode der Phase-III-Studie in der mit Testogel behandelten Gruppe (n = 234) häufiger berichtet wurden als in der mit Placebo behandelten Gruppe (n = 40).

Aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen und trockene Haut hervorrufen.

Berichte nach der Markteinführung

Tabelle 2 enthält Nebenwirkungen, die während der Anwendung dieses Arzneimittels nach der Markteinführung identifiziert wurden, sowie andere bekannte Nebenwirkungen, die in der Literatur nach oraler, parenteraler oder transdermaler Anwendung von Testosteron berichtet wurden.

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: 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 abgebrochen 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 inne-

Tabelle 1: Häufigkeit von Nebenwirkungen aus der Testogel-Phase-III-Studie

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Psychiatrische Erkrankungen	emotionale Symptome* (Stimmungsschwankungen, affektive Störung, Wut, Aggression, Ungeduld, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, gesteigerte Libido)	
Gefäßerkrankungen		maligne Hypertonie, Hitze-wallungen, Venenentzündungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Durchfall, Blähungen, Schmerzen im Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautreaktionen* (Akne, Alopezie, trockene Haut, Hautläsionen, Kontaktdermatitis, veränderte Haarfarbe, Hautausschlag, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Juckreiz an der Applikationsstelle)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie, Brustwarzenbeschwerden, Hodenschmerzen, häufigere Erektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		eindrückbares Ödem
Untersuchungen	erhöhte PSA-Werte, erhöhte Hämatokrit- oder Hämoglobinwerte	

* Ereignisse gruppiert

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus Spontanberichten mit Testogel und andere bekannte Nebenwirkungen

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen			
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Neoplasien in der Leber		Prostatakarzinom (Daten zum Prostatakarzinomrisiko in Verbindung mit einer Testosteronbehandlung sind nicht schlüssig)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten und Wasser) bei längerer Behandlung und/oder hoher Dosierung
Psychiatrische Erkrankungen				Nervosität, Depression, Feindseligkeit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Schlafapnoe
Leber- und Gallenerkrankungen			Gelbsucht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Akne, Seborrhoe, Glatzenbildung

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen			
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskulatur-, Bindege-webs- und Kno-chenerkrankungen				Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harn-wege				Harnverhalten
Erkrankungen der Geschlechtsorga-ne und der Brust-drüse		Priapismus		Libidoveränderungen, häufigere Erektionen; eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron unter-drückt oder verringert, im Allgemeinen reversibel, die Spermatogenese und führt dadurch zu einer Verkleinerung der Hoden; Prostataanomalien
Allgemeine Er-krankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Eine langfristige Therapie oder eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron kann gelegentlich zu Wasserretention und Ödemen führen; Über-empfindlichkeitsreak-tionen können auftreten. Aufgrund des Alkoholge-haltes können häufige Anwendungen Hautrei-zungen und trockene Haut hervorrufen.
Untersuchungen	Anstieg des Hämatokrits, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins		Abnorme Le-berfunktions-tests	

ren 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, Natrium, 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 von Testogel 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-Blutspiegel 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.

Die Anwendung von 5 g Testogel hat einen durchschnittlichen Anstieg der Testosteronkonzentration von ca. 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l) im Plasma zur Folge.

Biotransformation

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 Hamsterozellen 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 jedoch 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 72082-300
 Telefax: +49 30 72082-456
 E-Mail: info.germany@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:
 17. März 2016
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 05. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt