

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.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Transparentes oder leicht opaleszendes, 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

Transdermale Anwendung.

Erwachsene und ältere Männer

Die empfohlene Dosis beträgt 2 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 labor-diagnostischer Kriterien individuell angepasst werden, sollte jedoch nicht mehr als vier Pumpenhübe oder 81 mg Testosteron pro Tag überschreiten. Eine Erhöhung der Dosierung sollte in Schritten von einem Pumpenhub erfolgen.

Die Dosis sollte titriert werden, basierend auf dem morgendlichen, vor der Anwendung gemessenen Testosteron-Serumspiegel. Ungefähr am 2. Tag der Behandlung mit Testogel 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, was einem Pumpenhub entspricht) dauerhaft den Normalbereich übersteigen oder wenn Testosteron-Serumspiegel im Normalbereich mit der höchsten Dosis, d.h. 81 mg (5 g Gel, entspricht 4 Pumpenhüben) nicht 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 wurden bisher nicht nachgewiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Art der 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 leicht auf die Haut aufgetragen werden. Es ist nicht notwendig, es in die Haut einzureiben. Vor dem Anziehen sollte man das Gel mindestens 3 bis 5 Minuten trocknen lassen. 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 gründlichen Waschen nach der Anwendung siehe Abschnitt 4.4 „Potentielle Testosteron-Übertragung“.

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 3-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

Testogel ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom oder Brustkarzinom bzw. bei Verdacht auf diese Erkrankungen,
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Testogel sollte nur bei einem nachgewiesenen (hyper- und hypogonadotropen) Hypogonadismus und nach Ausschluss anderer Ursachen angewendet werden, die der Symptomatik zugrunde liegen können. Der Testosteronmangel muss eindeutig durch klinische Symptome (Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung in der Körperzusammensetzung, Asthenie, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion usw.) nachgewiesen und durch

2 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 im gleichen Labor durchgeführt werden.

Testogel ist nicht zur Behandlung der männlichen Sterilität oder der Impotenz bestimmt.

Alle Patienten müssen 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.

Testogel sollte bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie (und damit verbundener Hyperkalziurie) besteht, mit Vorsicht verwendet werden.

Es wird empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßig den Kalziumspiegel im Serum zu kontrollieren.

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. Eine zusätzliche Behandlung mit Diuretika kann angezeigt sein. Testogel sollte bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

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

Blutgerinnungsstörungen

Bei der Anwendung von Testosteron bei Patienten mit Thrombophilie ist Vorsicht geboten, da bei dieser Patientengruppe in Studien und Berichten nach der Marktzulassung Fälle von Thrombosen unter Therapie mit Testosteron berichtet wurden.

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, Hämaturie, Kreatinin, Harnsäure, Leber-

globin, Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil.

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

Testogel 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, deren Testosteron-Serumspiegel sich nach der Substitutionstherapie normalisieren, kann eine verbesserte Insulinempfindlichkeit auftreten.

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 großen Dosen von exogenen Androgenen 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.

Testogel ist aufgrund der möglichen virilisierenden Wirkung von Frauen nicht anzuwenden.

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

Potentielle Testosteron-Übertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann Testosterongel 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 Gesicht- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus bei Frauen und vorzeitige Pubertät und Genitalvergrößerung bei Kindern). Wenn Virilisierung auftritt, sollte die Testosteron-Therapie sofort abgebrochen werden, bis die Ursache geklärt ist.

Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko der Testosteron-Übertragung

und über die entsprechenden Sicherheitsanweisungen informieren (siehe unten). Testogel sollte bei Patienten, bei denen ein großes Risiko der Nichteinhaltung der Sicherheitsvorschriften besteht (z.B. starker Alkoholismus, Drogenmissbrauch, schwere psychiatrische Störungen), nicht verschrieben werden.

Durch Kleidung, die die betroffene Hautfläche abdeckt (wie ein Hemd mit langen Ärmeln), kann die Übertragung reduziert werden (aber nicht vermieden werden).

Vor einem Körperkontakt mit anderen Personen kann der Großteil des überschüssigen Testosterons durch Waschen mit Wasser und Seife von der Hautoberfläche entfernt werden.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden daher empfohlen:

Für den Patienten:

- Händewaschen mit Wasser und Seife nach der Anwendung des Gels
- Bedecken der behandelten Hautfläche mit Kleidung nach dem Trocknen des Gels.
- Duschen vor jeder Gelegenheit, bei der ein entsprechender Hautkontakt zu erwarten ist, um die Testosteronrückstände zu entfernen.

Für nicht mit Testogel behandelte Kontaktpersonen:

- Im Falle des Kontakts mit einer nicht gewaschenen oder nicht mit Kleidung bedeckten Anwendungsfläche sollen die Hautpartien, auf die eine Übertragung von Testosteron stattfinden konnte, so bald wie möglich mit Wasser und Seife gewaschen werden.
- Der Arzt ist über Anzeichen übermäßiger Androgenexposition wie Akne oder Veränderungen der Körperbehaarung zu informieren.

Die Ergebnisse aus *in vitro*-Studien zur Resorption von Testosteron aus Testogel lassen es ratsam erscheinen, einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden zwischen der Anwendung des Gels und dem Baden oder Duschen einzuhalten. Sollte jedoch gelegentlich 2 bis 6 Stunden nach dem Auftragen des Gels geduscht oder gebadet werden, dürfte dies die Behandlung nicht merklich beeinflussen.

Um die Sicherheit der Partnerin zu gewährleisten, empfiehlt es sich zum Beispiel, eine längere Zeitspanne zwischen der Anwendung von Testogel und dem Geschlechtsverkehr einzuhalten, während des Kontakts ein T-Shirt zu tragen, das die Anwendungsfläche bedeckt, oder vor dem Geschlechtsverkehr zu duschen.

Darüber hinaus empfiehlt es sich, beim Kontakt mit Kindern Kleidung zu tragen (z.B. ein Hemd mit langen Ärmeln), das die Auftragsfläche abdeckt, um das Risiko einer Kontamination der Haut des Kindes zu vermeiden.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit den mit Testogel behandelten Anwendungsflächen vermeiden.

Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient die oben aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig beachten (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Androgen-Behandlung.

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.

Wechselwirkungen mit Laboranalysen:

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.

Veränderungen der Insulinempfindlichkeit, der Glukosetoleranz, der glykämischen Kontrolle sowie der Blutzucker- und der glykosylierten Hämoglobinwerte wurden bei Androgenen gemeldet. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Dosisreduzierung von Antidiabetika erforderlich sein.

Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln verringert nicht die Wirksamkeit.

Waschen hat 2 Stunden nach der Anwendung keine wesentliche Wirkung auf den Testosteron-Serumspiegel.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Testogel ist nur zur Anwendung bei Männern bestimmt.

Testogel ist wegen einer möglichen virilisierenden Auswirkung auf den Fötus bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht indiziert.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit Hautflächen vermeiden, auf die Testogel aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4). Die mit den Anwendungsflächen des Gels in Kontakt gekommenen Hautpartien müssen so schnell wie möglich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Während der Anwendung von Testogel 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 nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrs-

tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung der empfohlenen Dosis von Testogel werden als häufigste Nebenwirkungen psychische Störungen und Hautreaktionen an der Applikationsstelle beobachtet.

Die 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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Zulassungserteilung von Testogel gemeldet. Da die Nebenwirkungen freiwillig von einer Anwendergruppe unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht möglich, eine verlässliche Abschätzung der Häufigkeit durchzuführen oder einen bestimmten kausalen Zusammenhang zur Arzneimittelanwendung herzustellen.

Siehe Tabelle 2

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Zulassungserteilung von Testosteronhaltigen-Produkten gemeldet.

Siehe Tabelle 3

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

In der Literatur wurde nur von einem einzigen Fall einer akuten Testosteron-Überdosierung nach Injektion berichtet. Dabei handelte es sich um einen zerebrovaskulären Insult bei einem Patienten mit hoher Testosteronkonzentration im Plasma von 114 ng/ml (395 nmol/l). Es ist ausgesprochen unwahrscheinlich, dass die transdermale Behandlung derartige Testosteronkonzentrationen im Plasma hervorrufen kann.

Die Behandlung einer Überdosierung umfasst das Absetzen der Anwendung von Testogel sowie eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene.
ATC-Code: G03BA03

Die überwiegend von den Hoden synthetisierten natürlichen Androgene, vor allem

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

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	
	häufig ≥ 1/100, < 1/10	selten ≥ 1/10000, < 1/1000
Psychiatrische Erkrankungen	Emotionale Symptome* (Stimmungsschwankungen, affektive Störung, Wut, Aggression, Ungeduld, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, gesteigerte Libido)	
Gefäßerkrankungen		maligne Hypertonie, Hitze- wallungen, Venenentzündungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		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

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Polyzythämie, Anämie
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Depression, Angst, Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation (Hitze- wallungen), tiefe Venenthrombose
Atemwegssystem	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Verschiedene Hautreaktionen, Akne, Alopezie, Schwitzen, Hypertrichose
Skelettmuskulatur	Schmerzen des Bewegungsapparates
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Probleme beim Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie, Hodenerkrankungen, Prostatavergrößerung, Oligospermie, benigne Prostatahyperplasie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Ödeme, Unwohlsein
Untersuchungen	Gewichtszunahme, erhöhter PSA-Wert, erhöhte Hämatokrit- oder Hämoglobin-Werte

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Testosteronhaltigen-Produkten

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen
	häufig ≥ 1/100, < 1/10
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Erhöhtes Hämatokrit, erhöhte rote Blutkörperchen, erhöhtes Hämoglobin

Testosteron und der Hauptmetabolit Dihydrotestosteron (DHT), sind verantwortlich für die Entwicklung der äußeren und inneren Sexualorgane, die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Entwicklung der Körperbehaarung, Stimmbruch, Auftreten der Libido), 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 sich dann mit den Estrogenrezeptoren in den Zielzellkernen verbindet, z. B. in den Hypophysen-, Fett-, Gehirn- und Knochenzellen sowie in den Leydig-Zellen der Hoden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach perkutaner Resorption wird Testosteron in relativ konstanten Mengen über 24 Stunden in den systemischen Kreislauf abgegeben.

Die Testosteronkonzentration im Blut steigt bereits in der ersten Stunde nach dem Auftragen an und erreicht am 2. Anwendungstag einen Steady-State. Die tägliche Schwankungsbreite der Testosteronkonzentration 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. 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) im Plasma zur Folge.

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

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

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

In der Phase-III-Doppelblindstudie hatten am Ende der 112tägigen Behandlungsperiode, während der die Dosis Testogel basierend auf der gesamten Testosteronkonzentration titriert werden konnte, 81,6 % (CI 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} 334 ($\pm$ 155) ng/dl. Die entsprechenden Konzentrationen am Tag 182 (Doppelblind-Periode) waren C_{av} 536 ($\pm$ 236) ng/dl, die mittlere C_{max} 810 ($\pm$ 497) ng/dl und die 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 % (CI 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} 689 ($\pm$ 414) ng/dl und die mittlere C_{min} 305 ($\pm$ 121) ng/dl. Die entsprechenden Konzentrationen am 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 im *in vitro* Reverse-Mutation-Testsystem (Ames-Tests) oder in Hamsteroarzellen als nicht mutagen. In tierexperimentellen Studien wurde eine Beziehung zwischen der Behandlung mit Androgenen und der Entwicklung bestimmter maligner Tumore 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 Tumore 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, die 88 g Gel enthält und mindestens 60 Dosen abgibt.

Packungsgrößen:

- 1 Behältnis pro Karton
- In 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

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin
Telefon: +49 30 72082-0
Telefax: +49 30 72082-456
E-Mail: info@kade-besins.de
www.kade-besins.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93105.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

17.03.2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt