1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Testotop® Gel 62,5 mg
62,5 mg Testosteron pro 2,5 g Gel

Testotop® Gel 125 mg
125 mg Testosteron pro 5 g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Testotop® Gel 62,5 mg

2,5 g Gel enthalten 62,5 mg (2,5%) Testosteron

Testotop® Gel 125 mg

5 g Gel enthalten 125 mg (2,5%) Testosteron

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Testotop Gel 62,5 mg enthält 250 mg Propylenglycol und 1,33 g Alkohol (Ethanol) pro 2,5 g Beutel.

Testotop Gel 125 mg enthält 500 mg Propylenglycol und 2,66 g Alkohol (Ethanol) pro 5 g Beutel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel zur Anwendung auf der Haut.

Transparentes bis schwach schillerndes, farbloses 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 und Art der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene:
Die empfohlene Anfangsdosis von Testotop ist 125 mg Testosteron (5 g Gel). Die tägliche Dosis sollte vom Arzt aufgrund der Serumtestosteronkonzentrationen oder dem Persistieren von klinischen Symptomen, wie sie bei Testosteronmangel auftreten, angepasst werden. Dabei sollte die Tagesdosis 250 mg Testosteron (10 g Gel) nicht überschreiten. Um die Dosierung entsprechend anzupassen, muss ca. 1 Woche nach Beginn der Therapie die Testosteronkonzentration im Serum morgens vor Anwendung der nächsten Dosis gemessen werden. Wenn während der Therapie mit 125 mg Testosteron (5 g Gel) die Konzentration über den Normalwerten gemessen wird, sollte

die Dosis auf 62,5 mg Testosteron (2,5 g Gel) reduziert werden. Wenn jedoch die Konzentration weiterhin unterhalb der Normalwerte gemessen wird, sollte eine Dosiserhöhung um 62,5 mg Testosteron (2,5 g Gel) erfolgen. Das Gel sollte einmal täglich zur gleichen Tageszeit, bevorzugt am Morgen, auf die saubere, trockene und intakte Haut unter Aussparung der Genitalien aufgetragen werden (z.B. auf Schultern, Arme oder Bauch).
Zur Anwendung des Gels öffnen die Patienten einen Beutel und drücken den gesamten Inhalt auf die Haut. Das Gel sollte behutsam in einer dünnen Schicht auf die Haut aufgetragen werden. Es ist nicht notwendig, das Gel in die Haut einzumassieren. Sofern eine höhere Dosierung verordnet worden ist, sollte dieser Vorgang vom Patienten mit einem zweiten Beutel wiederholt werden. Der Patient kann das Gel bereits nach 10 min durch Duschen oder Abwaschen entfernen, ohne dass der Erfolg der Therapie gefährdet ist. Anderenfalls sollte der Patient das Gel ca. 3-5 min antrocknen lassen, bevor er sich ankleidet. Sofort nach Auftragen des Gels sind die Hände gründlich mit Wasser und Seife zu waschen.

Kinder, Jugendliche unter 18 Jahren und Frauen:
Testotop ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Frauen (siehe auch 4.4) angezeigt und wurde bei männlichen Personen unter 18 Jahren nicht klinisch geprüft.

Art der Anwendung:

Gel zur Anwendung auf der Haut.

4.3 Gegenanzeigen

Testotop ist kontraindiziert bei
- Männern mit bekanntem oder vermutetem Prostatakarzinom oder Mammakarzinom
- Überempfindlichkeit gegenüber Testosteron, Propylenglycol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Testotop darf nur bei einem nachgewiesenen (hyper- und hypogonadotropen) Hypogonadismus und nach Ausschluss anderer Ursachen, die der Symptomatik zugrunde liegen können, angewendet werden. Der Testosteronmangel muss eindeutig durch klinische Symptome (Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung der Körperzusammensetzung, Fatigue, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion usw.) nachgewiesen und durch zwei getrennte Bestimmungen des Testosteron-Serumspiegels bestätigt werden. Bisher liegt kein Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte vor. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Testosteron-Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinkt. Aufgrund der Variabilität von Laborwerten sollten alle Testosteronmessungen für eine bestimmte Person im selben Labor durchgeführt werden.

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

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

Dieses Arzneimittel sollte bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie (und damit verbundener Hyperkalziurie) besteht, mit Vorsicht angewendet werden. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßig den 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. Darüber hinaus kann eine diuretische Therapie erforderlich sein.

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

Blutgerinnungsstörungen

Bei der Anwendung von Testosteron bei Patienten mit Thrombophilie oder Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE) ist Vorsicht geboten, da bei dieser Patientengruppe in Studien und Berichten nach der Marktzulassung Fälle von Thrombosen (z. B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, okulare Thrombose) unter Therapie mit Testosteron berichtet wurden. Bei thrombophilen Patienten wurden auch VTE-Fälle unter einer Antikoagulationsbehandlung berichtet, weshalb die Fortsetzung der Testosteronbehandlung nach dem ersten thrombotischen Ereignis sorgfältig abgewogen werden sollte. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um das individuelle VTE-Risiko zu minimieren.

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

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

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

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

In der Literatur wurde von einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Schlafapnoe bei Patienten mit Hypogonadismus, die mit Testosteronestern behandelt wurden, berichtet. 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 HbA1c-Werts wird empfohlen.

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

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

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

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

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

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

Haut-zu-Haut-Übertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann Testosteron-Gel jederzeit nach der Anwendung durch engen Körperkontakt auf andere Personen übertragen werden. Dies kann bei wiederholtem Kontakt zu erhöhten Testosteronspiegeln im Serum und möglicherweise zu unerwünschten Nebenwirkungen (z. B. verstärkte Gesichts- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus bei Frauen und vorzeitige Pubertät und Genitalvergrößerung bei Kindern) führen (unbeabsichtigte Androgenisierung). Bei der Anwendung dieses Arzneimittels ist zusätzliche Vorsicht bei engem Körperkontakt mit Kindern geboten, da eine sekundäre Übertragung von Testosteron durch die Kleidung nicht ausgeschlossen werden kann. Wenn bei einer anderen Person, die möglicherweise versehentlich mit Testosteron-Gel in Kontakt gekommen ist, Anzeichen und Symptome auftreten, sollte ein Arzt konsultiert werden. Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko einer Testosteronübertragung, z. B. bei Kontakt mit einer anderen Person einschließlich Kindern, und über Sicherheitshinweise informieren. Der behandelnde Arzt sollte Patienten, bei denen ein hohes Risiko besteht, dass sie die Anweisungen unter „Art der Anwendung“ (siehe Abschnitt 4.2) nicht befolgen können, besondere Aufmerksamkeit widmen. Bei Körperkontakt mit einer anderen Person ist die Anwendungsvorschrift unbedingt einzuhalten. Vor engem Körperkontakt mit einer anderen Person (Erwachsener oder Kind) ist die Applikationsstelle nach Ablauf der empfohlenen Zeitspanne (mindestens 10 Minuten) mit Wasser und Seife zu waschen bzw. mit sauberer Kleidung zu bedecken. Falls eine Person mit diesem Arzneimittel in Berührung kommt, sollte die betroffene Person die betroffene Stelle sofort mit Wasser und Seife waschen.

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

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit den mit diesem Arzneimittel behandelten Anwendungsflächen vermeiden. Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient die

oben aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig beachten (siehe Abschnitt 4.6).

Testotop Gel 62,5 mg enthält 250 mg Propylenglycol pro 2,5 g Beutel.
Testotop Gel 125 mg enthält 500 mg Propylenglycol pro 5 g Beutel. Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Testotop Gel 62,5 mg enthält 1,33 g Alkohol (Ethanol) pro 2,5 g Beutel.
Testotop Gel 125 mg enthält 2,66 g Alkohol (Ethanol) pro 5 g Beutel.
Bei geschädigter Haut kann es ein brennendes Gefühl hervorrufen.
Vorsicht, das Gel ist brennbar. Bitte nicht in der Nähe offener Flammen oder brennender Zigaretten anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien

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

ACTH und Corticosteroide

Die gleichzeitige Gabe von Testosteron mit 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 and T4 im Resin-Aufnahmetest führen. Die freien Schilddrüsenhormone bleiben jedoch unverändert. Es liegen keine Hinweise für eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion vor.

Antidiabetika

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

Sonnenschutzmittel

Die Anwendung von Sonnenschutzmitteln oder Körperlotion verringert nicht die Wirksamkeit von Testotop.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Testotop ist nur zur Anwendung bei Männern bestimmt.
Testotop ist nicht indiziert bei schwangeren oder stillenden Frauen. An Frauen wurden keine klinischen Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt.
Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit Hautflächen vermeiden, auf denen Testotop aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Dieses Arzneimittel kann schädliche virilisierende Wirkungen auf den Fötus haben. Die mit den Anwendungsflächen des Gels in Kontakt gekommenen Hautpartien müssen so schnell 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 das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

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

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind Nebenwirkungen aufgeführt, die in klinischen Prüfungen berichtet wurden und die sich aus den Erfahrungen nach der Markteinführung durch Spontanmeldungen oder Fälle in der Literatur abgeleitet haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen von transdermalem Testosteron

MedDRA Systemorganklasse	**Nebenwirkungen – bevorzugter Begriff**				
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Neoplasien in der Leber		Prostatakrebs
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Kalzium, anorganischen Phosphaten und Wasser) bei hoher Dosierung und/oder längerer Behandlung
Psychiatrische Erkrankungen	Störungen der Stimmungslage, emotionale Symptome (Stimmungsschwankungen, affektive Störungen, Wut, Aggression, Ungeduld, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, gesteigerte Libido)				Nervosität, Depression, Feindseligkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie, Kopfschmerzen				
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	maligne Hypertonie, Hitzewallungen/Flush, Phlebitis			

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen – bevorzugter Begriff				
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 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 der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Schlafapnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Schmerzen im Mund, abdominelle Distension			
Leber- und Gallenerkrankungen				Gelbsucht, abnorme Leberfunktionstests	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie, Urtikaria	Akne, Hirsutismus, Ausschlag, trockene Haut, Seborrhoe, Hautläsionen, Kontaktdermatitis, Veränderung der Haarfarbe, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Pruritus an der Applikationsstelle			Hautreaktionen[2]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Harnwegsobstruktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie[1]	Brustwarzenstörung, Prostata-Anomalien, Hodenschmerzen, häufigere Erektionen	Priapismus		Libidoveränderungen, die Therapie mit hohen Dosen Testosteron führt zu einer im Allgemeinen reversiblen Unterbrechung oder Reduktion der

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen – bevorzugter Begriff				
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	**Gelegentlich** (≥ 1/1000, < 1/100)	**Selten** (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	**Sehr selten** (< 1/10.000)	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
					Spermatogenese und zu einer dadurch bedingten Verkleinerung der Hoden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Applikationsstelle	eindrückbares Ödem			Asthenie, Unwohlsein, Ödeme, Überempfindlichkeitsreaktionen, erhöhtes Auftreten von Wassereinlagerungen und Ödemen[3]
Untersuchungen	Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Anstieg des Hämatokriten, Anstieg des Hämoglobins, Anstieg der Erythrozyten	erhöhter PSA-Wert			

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

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der Literatur wird über einen einzelnen Fall einer akuten Testosteron-Überdosierung berichtet. In diesem Fall wurde ein zerebrovaskuläres Ereignis mit Testosteronspiegeln von bis zu 395 nmol/l (11.400 ng/dl) in Verbindung gebracht. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Testosteronspiegel bei der transdermalen Anwendung erreicht werden.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene.

ATC-Code: G03B A03

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 Entwicklung von Prostata, Samenbläschen, Penis und Skrotum; die Entwicklung der männlichen Behaarung in Gesicht, Brust, Achselhöhlen und Pubes; die Vergrößerung des Kehlkopfs, die Verdickung der Stimmbänder, Veränderungen der Körpermuskulatur und der Fettverteilung.

Eine unzureichende Testosteron-Ausschüttung aufgrund von testikulärem Versagen, Hypophysenveränderungen oder Gonadotropin- oder LHRH-(luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon) Mangel führt zu männlichem Hypogonadismus und einer niedrigen Serum-Testosteron-Konzentration. Zu den mit einem niedrigen Testosteronspiegel zusammenhängenden Symptomen gehören verminderter Geschlechtstrieb mit oder ohne Impotenz, Müdigkeit, Verlust an Muskelmasse, depressive Verstimmung und Regression der sekundären Geschlechtsmerkmale. Durch die Wiederherstellung eines normalen Testosteronspiegels kann mit der Zeit eine Zunahme der Muskelmasse, eine Verbesserung der Stimmung, des Geschlechtstriebs, der Libido und der Sexualfunktion einschließlich der sexuellen Leistungsfähigkeit und der Anzahl spontaner Erektionen erzielt werden.

Während der exogenen Anwendung von Testosteron bei gesunden Männern kann die Freisetzung von endogenem Testosteron durch Feedback-Hemmung von luteinisierendem Hormon (LH) vermindert werden. Bei hohen Dosen von exogenen Androgenen kann die Spermatogenese auch durch Hemmung des hypophysären follikelstimulierenden Hormons (FSH) unterdrückt werden.

Die Anwendung von Androgenen führt zur Retention von Natrium, Stickstoff, Kalium, Phosphor und zu einer verminderten Kalziumausscheidung im Urin. Es wurde berichtet,

dass Androgene den Protein-Anabolismus steigern und den Protein-Katabolismus vermindern. Das Stickstoffgleichgewicht wird nur verbessert, wenn genügend Kalorien und Protein aufgenommen werden. Es wurde berichtet, dass Androgene durch Erhöhung der Produktion von Erythropoetin die Erythrozyten-Produktion stimulieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Testotop trocknet sehr schnell ein, nachdem es auf die Haut aufgetragen worden ist. Die Haut fungiert als Depot für die anhaltende Abgabe von Testosteron in den Blutkreislauf.

Die Testosteron-Serumkonzentrationen steigen in den ersten beiden Stunden nach Auftragen des Gels auf die Haut bereits um 4 - 6 nmol/l an und erreichen innerhalb weniger Tage ein Fließgleichgewicht im Normbereich zwischen 12 und 30 nmol/l.

Bei hypogonadalen Patienten wurden mit einmal täglicher, frühmorgendlicher Anwendung von Testotop folgende, nach 24 Wochen gemessene Testosteron-Serumspiegel erreicht: C_{avg} = 19,04 ± 12,57 nmol/l, C_{max} = 25,62 ± 15,17 nmol/l, C_{min} = 10,58 ± 6,16 nmol/l. Die tägliche Anfangsdosis von 125 mg Testosteron wurde nach 4 - 8 Wochen bei 77,2 % der Patienten beibehalten, bei 10,6 % auf 250 mg, bei 7,5 % auf 156,25 mg und bei 2,5 % auf 62,5 mg geändert.

Die Änderungen im Tagesverlauf dieser Konzentrationen entsprechen dem zirkadianen Rhythmus des endogenen Testosteronspiegels. Bei der perkutanen Anwendung von Testosteron werden somit die von Injektionen her bekannten hohen Serumspitzen vermieden. Im Gegensatz zur oralen Testosteronanwendung werden keine supraphysiologischen hepatischen Konzentrationen erreicht.

Sobald die Testosteronanwendung beendet wird, beginnen die Testosteronspiegel 24 Stunden nach der letzten Dosis zu sinken. Sie erreichen 72 - 96 Stunden nach der letzten Anwendung die vor Behandlungsbeginn gemessenen Ausgangswerte.

In Abhängigkeit vom Labor und der verwendeten Untersuchungsmethode können die Ergebnisse der Testosteronmessung variieren (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Verteilung

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

Metabolismus

Wie in der Literatur berichtet, gibt es in der Halbwertszeit von Testosteron erhebliche Schwankungen, die von zehn bis 100 Minuten reichen. Testosteron wird über zwei unterschiedliche Wege zu verschiedenen 17-Keto-Steroiden metabolisiert. Die hauptsächlichen aktiven Metaboliten von Testosteron sind Estradiol und Dihydrotestosteron (DHT). Testosteron wird durch die Steroid-5-α-Reduktase in Haut, Leber und männlichem Urogenitaltrakt zu DHT metabolisiert. DHT bindet stärker an SHBG als Testosteron. In vielen Geweben ist die Aktivität von Testosteron von dessen Reduktion zu DHT abhängig, das an Cytosol- Rezeptorproteine bindet. Der Steroid-

Rezeptorkomplex wird zum Zellkern transportiert, wo er die Transkription und die mit der Androgenwirkung zusammenhängenden zellulären Veränderungen auslöst. In reproduktiven Geweben wird DHT weiter zu 3-α- und 3-β-Androstanediol metabolisiert. Die Inaktivierung von Testosteron erfolgt primär in der Leber. Die DHT-Konzentration stieg während der Behandlung mit Testotop. Nach 24 Wochen Behandlung blieb die durchschnittliche DHT-Konzentration bei mit Testotop behandelten Personen innerhalb des Normbereichs.

Ausscheidung

Etwa 90 % von intramuskulär verabreichtem Testosteron werden über den Urin als Glucuron- und Schwefelsäurekonjugate von Testosteron und dessen Metaboliten ausgeschieden; etwa 6 % einer Dosis werden überwiegend in unkonjugierter Form über den Kot ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Unabhängig von Alter oder Ursache des Hypogonadismus zeigten Patienten, die mit Testotop behandelt wurden, im Fließgleichgewicht keine Unterschiede in Bezug auf die Testosteronkonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien ergaben keine anderen Wirkungen als jene, die durch das Hormonprofil von Testotop 62,5 mg/125 mg erklärt werden können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980, Propylenglycol, Trometamol, Ethanol 96%, Natriumedetat (Ph.Eur.), gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.
Die Beutel mit Testotop Gel 62,5 mg/125 mg von offenen Wärmequellen fernhalten, da der Inhalt leicht entzündlich ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gel zur Anwendung auf der Haut:
Testotop Gel 62,5 mg: 2,5 g im Einzeldosisbeutel (PET/Aluminium/PE).
Testotop Gel 125 mg: 5 g im Einzeldosisbeutel (PET/Aluminium/PE).

Kartons mit 7, 10, 14, 30, 60 oder 90 Einzeldosisbeuteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstraße 56, 33611 Bielefeld

Mitvertrieb:
GALENpharma GmbH
Wittland 13, 24109 Kiel
Postfach 3764, 24036 Kiel
Tel.: (0431) 58518-0
Fax: (0431) 58518-20

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Testotop Gel 62,5 mg: 63540.00.00

Testotop Gel 125 mg: 63541.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. November 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

07.2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig