

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 1 20/04/2023
---	---	---

{SACHET}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Testotop® 25 mg/g Gel
62,5 mg Testosteron pro 2,5 g Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Testotop® 25 mg/g Gel
Eine Einzeldosis von 2,5 g Gel enthält 62,5 mg (2,5 %) Testosteron

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 1,33 g Alkohol (Ethanol) und 250 mg Propylenglycol pro 2,5 g Einzeldosis.

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 25 mg/g Gel 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).

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 2 20/04/2023
---	---	---

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 25 mg/g Gel 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 25 mg/g Gel 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 25 mg/g Gel darf nur angewendet werden, wenn ein Hypogonadismus nachgewiesen und andere Ursachen für die klinische Symptomatik vor Beginn der Therapie ausgeschlossen worden sind. Der Testosteronmangel sollte eindeutig aufgrund der klinischen Symptomatik (z.B. Regression der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung der Laborwerte, Asthenie, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion etc.) nachgewiesen und durch zwei getrennte Bestimmungen der Testosteronkonzentration im Serum bestätigt worden sein. Zurzeit liegen keine Normwerte für altersspezifische Testosteron-Spiegel vor. Als Normbereich für Serum-Testosteron bei jungen, eugonaden Männern wird allgemein ungefähr 300-1000 ng/dl (10,4-34,6 nmol/l) angesehen. Jedoch sollte in Betracht gezogen werden, dass die Testosteronkonzentration im Serum physiologisch bedingt mit zunehmendem Alter abnimmt.

Aufgrund der hohen Schwankungsbreite der Laborwerte sollten alle Bestimmungen der Testosteronkonzentration im selben Labor durchgeführt werden.

Testotop 25 mg/g Gel ist nicht zur Therapie der männlichen Sterilität oder Impotenz gedacht.

Vor dem Start der Therapie mit Testosteron müssen alle Patienten einer gründlichen Untersuchung zum Ausschluss des Risikos eines vorbestehenden Prostatakarzinoms unterzogen werden. Während der Testosterontherapie müssen jährliche Untersuchungen der Prostata und der Mamma, bei älteren oder Risikopatienten (mit klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) sogar zweimal jährlich, mit den empfohlenen Methoden (gegenwärtig digitale rektale Untersuchung und Bestimmung der PSA-Serumkonzentration) durchgeführt werden.

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 3 20/04/2023
---	---	--

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

Testotop 25 mg/g Gel darf nur mit Vorsicht bei Krebspatienten mit Knochenmetastasen mit dem Risiko einer Hyperkalziämie und damit verbundener Hyperkalziurie angewendet werden. Bei diesen Patienten wird eine regelmäßige Bestimmung der Kalziumkonzentration im Serum empfohlen.

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, Testotop 25 mg/g Gel 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, Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil.

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit mit der Anwendung von Testotop 25 mg/g Gel 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.

Testotop 25 mg/g Gel sollte bei Patienten mit Epilepsie oder Migräne mit Vorsicht verwendet 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, insbesondere, wenn Risikofaktoren wie Adipositas oder chronische Atemwegserkrankungen vorlagen.

Bei Patienten, deren Testosteronserumkonzentration sich nach der Substitutionstherapie normalisiert, 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.

Androgene sind nicht geeignet zum Muskelaufbau oder zur Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit bei gesunden Personen.

Testotop 25 mg/g Gel sollte wegen der möglichen virilisierenden Effekte nicht bei Frauen angewendet werden.

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 4 20/04/2023
---	---	--

Wenn bei dem Patienten eine schwerwiegende Reaktion an der Anwendungsstelle auftritt, muss die Behandlung überprüft und, falls notwendig, abgebrochen 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.

Potentielle Testosteron-Übertragung

Wenn keine Vorkehrungen getroffen werden, wie z. B. das Bedecken der behandelten Hautareale mit Kleidung (siehe weiter unten „Vorsichtsmaßnahmen für den Patienten“), kann Testosteron 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).

Der Arzt muss den Patienten sorgfältig über das Risiko der Testosteron-Übertragung und über entsprechende Sicherheitsanweisungen informieren (siehe unten). Testotop 25 mg/g Gel sollte 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 oder durch Duschen vor einem Körperkontakt kann die Gefahr der Übertragung reduziert werden.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden daher empfohlen:

- für den Patienten:
 - Händewaschen mit Wasser und Seife nach Anwendung des Gels,
 - Abwaschen des Gels 10 min nach der Anwendung bzw. Duschen vor jeder Gelegenheit, bei der ein entsprechender Hautkontakt zu erwarten ist,
 - Bedecken der behandelten Hautflächen mit Kleidung nach dem Trocknen des Gels, falls das Gel nicht abgewaschen wurde.
- Für nicht mit Testotop 25 mg/g Gel behandelte Kontaktpersonen:
 - im Falle des Kontakts mit einer nicht abgewaschenen 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 sollte bei Anzeichen übermäßiger Androgenexposition wie Akne oder Veränderungen der Körperbehaarung informiert werden.

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 5 20/04/2023
---	---	--

Um die Sicherheit der Partnerin/des Partners zu gewährleisten, empfiehlt es sich, entweder vor dem Geschlechtsverkehr zu duschen oder während des Kontakts ein T-Shirt zu tragen, das die Anwendungsfläche bedeckt. Diese Maßnahmen sind gegebenenfalls nicht erforderlich, wenn das Gel 10 Minuten nach der letzten Anwendung sorgfältig von der Anwendungsstelle abgewaschen wurde, wie in Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ beschrieben.

Darüber hinaus empfiehlt es sich, nach der Anwendung von Testotop 25 mg/g Gel gründlich die Hände mit Seife zu waschen und beim Kontakt mit Kindern ein T-Shirt zu tragen, das die Auftragungsfläche abdeckt, um das Risiko einer Kontamination der Haut des Kindes zu vermeiden.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit den mit Testotop 25 mg/g Gel behandelten Anwendungsflächen vermeiden. Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient verstärkt auf die Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen achten (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Die Anwendung von Testotop 25 mg/g Gel kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Testotop 25 mg/g Gel als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Testotop 25 mg/g Gel enthält Propylenglycol und Ethanol.

Propylenglycol kann Hautreizungen hervorrufen.

Bei geschädigter Haut kann Ethanol 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

Änderung der gerinnungshemmenden Wirkung (verstärkte Wirkung der oralen Antikoagulantien durch Änderung der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber und kompetitive Hemmung der Plasmaproteinbindung):

Bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich, insbesondere zu Beginn und nach Ende der Androgen-Behandlung.

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.

Propranolol

In einer veröffentlichten Studie zur Pharmakokinetik eines Testosteron-Produktes zur Injektion führte die Anwendung von Testosteroncyptionat bei der Mehrzahl der getesteten Männer zu einer erhöhten Propranolol-Clearance.

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 6 20/04/2023
---	---	---

Wechselwirkungen mit Laboranalysen

Androgene können die Konzentration 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Testotop 25 mg/g Gel ist nur zur Anwendung bei Männern bestimmt.
Testotop 25 mg/g Gel 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 25 mg/g Gel 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1 / 10$)

Häufig ($\geq 1 / 100$ bis $< 1 / 10$)

Gelegentlich ($\geq 1 / 1000$ bis $< 1 / 100$)

Selten ($\geq 1 / 10\,000$ bis $< 1 / 1000$)

Sehr selten ($< 1 / 10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Anwendung der empfohlenen Anfangsdosis von 125 mg Testosteron (5 g Gel) pro Tag waren Hautreaktionen, wie Reaktionen an der Anwendungsstelle und Akne, die bei ca. 5 % der Patienten auftraten.

Nebenwirkungen, die **häufig** von Patienten berichtet worden sind, die im Rahmen der kontrollierten Langzeit-Studie mit Testotop 25 mg/g Gel behandelt wurden, sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Urogenital-System	Genitale Kandidiasis, Prostata-Veränderungen, Gynäkomastie, Veränderungen des Hodenvolumens
Allgemeine Erkrankungen	Veränderung von Laborparametern, Husten, Kopfschmerzen, Hyperhidrose
Gastrointestinal-Trakt	Bauchschmerzen

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 7 20/04/2023
---	---	---

Haut mit Hautanhangsgebilden und Gelenken	Reaktionen an der Anwendungsstelle, Akne, Arthralgien
Kardiovaskuläres System	Angina pectoris, Hypertonie, Hypotonie
Zentrales und peripheres Nervensystem	Schwindel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anstieg des Hämatokrit, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins

Bei Patienten, die wegen eines Hypogonadismus behandelt werden, entwickelt sich **häufig** eine Gynäkomastie. Diese kann persistieren.

Andere bekannte Nebenwirkungen oraler und parenteraler Anwendungen von Testosteron sind: Prostataveränderungen und Progression eines subklinischen Prostatakarzinoms, Polyzythämie, Harnverhalten, Pruritus, Seborrhoe, Hirsutismus, arterielle Vasodilatation, Nausea, Alopezie, cholestatischer Ikterus, generalisierte Parästhesie, Veränderung der Leberfunktionstests, veränderte Blutfettspiegel einschließlich einer Reduktion des HDL Cholesterins, erhöhte bzw. verminderte Libido, Depression, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, Nervosität, Muskelschmerzen, und bei längerer Behandlung mit hohen Dosen können Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten und Wasser), Oligospermie und Priapismus (häufige oder lang andauernde Erektionen) auftreten.

Die anderen bekannten Nebenwirkungen, die in der Literatur nach oraler Gabe oder parenteraler Anwendung von Testosteron beschrieben sind, sind in der folgenden Tabelle nochmal nach Organsystemen sortiert dargestellt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Polyzythämie
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Harnverhalten,
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Prostataveränderungen und Progression eines subklinischen Prostatakarzinoms, erhöhte bzw. verminderte Libido, Oligospermie, Priapismus (häufige und lang andauernde Erektion)
Haut und Unterhautzellgewebe	Pruritus, Seborrhoe, Hirsutismus, Alopezie
Gefäßerkrankungen	arterielle Vasodilatation
Leber- und Gallenerkrankungen	cholestatischer Ikterus, Veränderung der Leberfunktionstests,
Erkrankungen des Nervensystems	generalisierte Parästhesie, Nervosität
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Nausea
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	veränderte Blutfettspiegel einschließlich einer Reduktion des HDL Cholesterins, bei längerer Behandlung mit hohen Dosen können Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Kalium, Calcium,

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 8 20/04/2023
---	--	--

	anorganischen Phosphaten und Wasser auftreten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Muskelschmerzen

Die Patienten sollten angewiesen werden, Nebenwirkungen, die nicht in dieser Fachinformation aufgeführt sind, sowie insbesondere die folgenden Symptome ihrem Arzt mitzuteilen: Zu häufige oder anhaltende Erektion des Penis, Veränderungen der Hautfarbe, Schwellung der Fußknöchel oder unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Atembeschwerden, auch während des Schlafes.

In einer Verträglichkeitsuntersuchung wurde Testotop 25 mg/g Gel gut von normalen, gesunden Freiwilligen vertragen. Es traten nur geringe bis keine Irritationen auf, und es konnte kein Hinweis für eine Kontaktsensibilisierung bei 102 Probanden beobachtet werden.

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

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 9 20/04/2023
---	---	--

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 Geschlechtstriebes, 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 25 mg/g Gel 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 25 mg/g Gel folgende, nach 24 Wochen gemessene Testosteron-Serumspiegel erreicht: $C_{avg} = 19,04 \pm 12,57$ nmol/l, $C_{max} = 25,62 \pm 15,17$ nmol/l, $C_{min} = 10,58 \pm 6,16$ 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

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 10 20/04/2023
---	--	---

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 hauptsächlich 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 25 mg/g Gel. Nach 24 Wochen Behandlung blieb die durchschnittliche DHT-Konzentration bei mit Testotop 25 mg/g Gel 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 25 mg/g Gel 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 25 mg/g Gel 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

	Testotop 25 mg/g Gel mg 1.3.1 Summary of Product Characteristics, Labelling and Package Leaflet SPC	Page 11 20/04/2023
---	--	---

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Beutel mit Testotop 25 mg/g Gel von offenen Wärmequellen fernhalten, da der Inhalt leicht entzündlich ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Gel zur Anwendung auf der Haut:

2,5 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

63540.00.00

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

04.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig