

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Testosteron GALEN 50 mg transdermales Gel im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel mit 5 g Gel enthält 50 mg Testosteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 3400 mg Alkohol (Ethanol) pro 5 g Beutel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Gel im Beutel

Transparentes bzw. leicht opalisierendes, farbloses Gel im Beutel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Testosteron GALEN wird ausschließlich angewendet bei männlichen Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Männer

Die empfohlene Dosis beträgt 5 g Gel (entsprechend 50 mg Testosteron). Das Gel wird einmal pro Tag ungefähr zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, aufgetragen. Die tägliche Dosis soll vom Arzt je nach Ansprechen auf die Behandlung unter Berücksichtigung klinischer und labordiagnostischer Kriterien individuell angepasst werden. Die Tagesdosis darf 10 g Gel nicht überschreiten. Die Dosisanpassung sollte in Schritten von 2,5 g Gel erfolgen. Ungefähr am 2. Tag der Behandlung mit Testosteron GALEN erreichen die Testosteron-Plasmaspiegel ein Fließgleichgewicht (Steady State). Um die Testosterondosis anzupassen, muss der Testosteron-Serumspiegel ab dem 3. Tag nach Behandlungsbeginn morgens vor der Anwendung gemessen werden (eine Woche ist angemessen). Wenn die Testosteronkonzentration im Plasma den gewünschten Wert übersteigt, sollte die Dosis reduziert werden. Ist die Testosteronkonzentration niedrig, kann die Dosis erhöht werden, ohne jedoch 10 g Gel pro Tag zu überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist bei Kindern nicht indiziert und ist nicht in klinischen Studien bei männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht worden.

Anwendung bei Frauen

Dieses Arzneimittel ist bei Frauen nicht indiziert.

Einschränkung der Leber-/Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion ist bei der Testosteron-Ersatztherapie Vorsicht geboten. Es ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich, aber die Serumkonzentration von Testosteron und klinische Zeichen/Symptome des Patienten sollten in kurzen regelmäßigen Abständen überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Art der Anwendung

Transdermale Anwendung.

Die Anwendung sollte durch den Patienten selbst auf die saubere, trockene und gesunde Haut beider Schultern oder beider Arme oder des Bauches erfolgen. Testosteron GALEN darf nicht auf die Genitalien aufgetragen werden, da dies die Aufnahme beeinflusst (und zu supraphysiologischen Serumkonzentrationen mit mehr Nebenwirkungen führen kann).

Nach Öffnen des Beutels muss der gesamte Inhalt ausgedrückt und sofort auf die Haut aufgetragen werden. Das Gel muss in einer dünnen Schicht leicht auf die Haut aufgebracht 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 mit Wasser und Seife gewaschen werden. Es darf nicht auf die Genitalien aufgetragen werden, da dies die Aufnahme des Testosterons in den Körper beeinflussen und der hohe Alkoholgehalt lokale Reizungen verursachen kann.

Patienten sollten nach der Anwendung des Gels mindestens 1 Stunde warten, bevor sie duschen oder baden.

4.3 Gegenanzeigen

Das Arzneimittel ist kontraindiziert

- bei Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom oder Brustkrebs bzw. bei Verdacht auf diese Erkrankungen
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei erhöhtem Hämatokrit ($> 50\%$)
- bei Patienten mit instabilen oder unbehandelten Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- bei Patienten mit schwerer unbehandelter Schlafapnoe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Testosteron GALEN 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 Libido, erektile Dysfunktion usw.) nachgewiesen und durch 2 getrennte Bestimmungen des Testosteron-Serumspiegels bestätigt werden. Gegenwärtig gibt es keinen Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Testosteron- Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinkt. Testosteron-Serumkonzentrationen unter 10-12 nmol/l werden üblicherweise als hypogonadal angesehen.

Aufgrund der Variabilität von Laborwerten sollten alle Testosteron-Messungen in demselben Labor durchgeführt werden.

Testosteron GALEN ist nicht zur Behandlung von Sterilität oder Impotenz geeignet.

Alle Patienten sollte 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/Risikopatienten (mit klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) zweimal pro Jahr, sorgfältige und regelmäßige Kontrollen der Prostata (z. B. durch digitale rektale Untersuchung und Überprüfung des PSA-Serumspiegels) und der Brust mit den gegenwärtig etablierten Methoden und gemäß den urologischen Leitlinien 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, nur mit Vorsicht angewandt 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. Diese sind charakterisiert durch Ödeme, die mit oder ohne kongestive/r Herzinsuffizienz einhergehen können. In diesem Fall muss die Therapie sofort abgebrochen werden. Zusätzlich kann eine Diurese angezeigt 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 nach der Marktzulassung Fälle von Thrombosen (z. B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, okuläre Thrombose) unter Therapie mit Testosteron berichtet wurden. Bei Patienten mit Thrombophilie 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 (nach einer Woche, drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn und danach jährlich). Der Arzt sollte die Dosis individuell anpassen, um die Aufrechterhaltung eugonadaler Testosteron-Serumspiegel sicherzustellen.

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

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit mit der Anwendung dieses Arzneimittels 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.

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 (als Injektion) behandelt wurden, berichtet. Dies betraf insbesondere Risikopatienten mit Adipositas oder chronischen Atemwegserkrankungen.

Eine erhöhte Insulinempfindlichkeit kann bei Patienten auftreten, die unter einer Androgen-Ersatztherapie normale Testosteronspiegel erreichen.

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, falls nötig, abgebrochen werden.

Sportler sollten darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung des Arzneimittels Testosteron GALEN bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

Testosteron GALEN darf, aufgrund der möglichen vermännlichenden Wirkung, von Frauen nicht angewendet werden.

Potentielle Testosteron-Übertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann das Testosteron Gel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden. Nach wiederholtem Kontakt kann es bei diesen Personen zu erhöhten Testosteron-Konzentrationen im Serum sowie zu Nebenwirkungen (z.B. verstärkte Gesichts- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus) kommen (unbeabsichtigte Androgenisierung).

Der behandelnde Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko einer Testosteron-Übertragung und die nötigen Sicherheitsmaßnahmen (siehe unten) informieren. Testosteron GALEN sollte nicht an Patienten verschrieben werden, bei denen ein großes Risiko der Nichteinhaltung der Sicherheitsmaßnahmen besteht (z.B. schwerer Alkohol- und Drogenmissbrauch, schwere psychiatrische Störungen).

Eine Testosteron-Übertragung kann durch **Bedecken der Anwendungsfläche** oder **Waschen der Anwendungsfläche** vor Hautkontakt mit einer anderen Person vermieden werden.

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 jedem engen Hautkontakt mit einer anderen Person.

Für nicht mit Testosteron GALEN behandelte Kontaktpersonen:

- Im Falle eines zufälligen Kontakts mit der Anwendungsfläche, die weder gewaschen noch mit Kleidung bedeckt ist, sollte die betroffene Person ihre Hautfläche unverzüglich mit Wasser und Seife waschen
- Der Arzt ist über Anzeichen übermäßiger Androgenexposition wie Akne oder Veränderungen der Körperbehaarung zu informieren.

Bei längerem Umgang mit Kindern wird empfohlen, ein T-Shirt über der Anwendungsfläche zu tragen, um eine Übertragung auf die Haut des Kindes zu vermeiden.

Schwangere Frauen müssen grundsätzlich jeden Kontakt mit den mit Testosteron GALEN behandelten Anwendungsflächen **vermeiden**. Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient die oben aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig beachten (siehe Abschnitt 4.6).

Testosteron GALEN 50 mg:

Dieses Arzneimittel enthält 3,4 g Alkohol (Ethanol) pro Beutel.

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: Änderung der gerinnungshemmenden Wirkung (verstärkte Wirkung der oralen Antikoagulanzen durch Änderung der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber und kompetitive Hemmung der Plasmaproteinbindung): Eine verstärkte Überwachung der Prothrombinzeit und eine häufigere INR-Bestimmung werden empfohlen. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen erhalten, ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich, insbesondere zu Beginn und nach Ende der Androgenbehandlung. Bei Patienten mit Risikofaktoren für venöse Thromboembolien und bei thrombophilen Patienten (auch wenn diese mit Antikoagulanzen behandelt werden) ist eine strenge Risiko-Nutzen-Bewertung der Testosteron-Ersatztherapie erforderlich. Während der Behandlung wird zu besonderer Vorsicht geraten.

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.

Die Clearance von Propanolol kann bei gleichzeitiger Anwendung von Testosteron erhöht sein.

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.

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 der Antidiabetika erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Testosteron GALEN ist nur zur Anwendung bei hypogonadalen Männern bestimmt.

Schwangerschaft

Testosteron GALEN ist nicht indiziert bei schwangeren Frauen und kann dem Fötus schaden. Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit den Hautflächen vermeiden, auf die Testosteron GALEN aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4). Dieses Arzneimittel kann eine schädliche vermännlichende Wirkung auf den Fötus haben. Falls es doch zu Kontakt gekommen ist, so schnell wie möglich die Haut mit Wasser und Seife waschen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der empfohlenen täglichen Dosis von 5 g Gel waren Hautreaktionen: Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Akne, trockene Haut.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten: ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Prüfungen bei mit Testosteron-Gel behandelten Patienten auftraten, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

MedDRA Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie
Gefäßerkrankungen	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall, Nesselsucht
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie (die persistieren kann; häufig bei Patienten, die wegen Hypogonadismus behandelt werden), Mastodynie, Prostatabeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen
Untersuchungen	Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Anstieg des Hämatokrits, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins

Die folgende Tabelle 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:

MedDRA Systemorgan-klasse	Nebenwirkungen			
	Nicht bekannt	Häufig	Selten	Sehr selten
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Prostatakarzinom (Daten zum Prostatakarzinomrisiko in Verbindung mit einer Testosteronbehandlung sind nicht schlüssig)		Neoplasien in der Leber	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten und Wasser) bei hoher Dosierung und/oder längerer Behandlung			

MedDRA Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen			
	Nicht bekannt	Häufig	Selten	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Nervosität, Depression, Feindseligkeit			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schlafapnoe			
Leber- und Gallenerkran- kungen				Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	Akne, Seborrhoe, Glatzenbildung			
Skelettmuskula- tur, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalten			
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Libidoveränderungen, häufigere Erektionen; eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron unterdrückt oder verringert, im Allgemeinen reversibel, die Spermatogenese und führt dadurch zu einer Verkleinerung der Hoden; Prostataanomalien		Priapismus	

MedDRA Systemorgan- klasse	Nebenwirkungen			
	Nicht bekannt	Häufig	Selten	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Eine langfristige Therapie oder eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron kann gelegentlich zu Wasser- retention und Ödemen führen. Überempfindlichkeitsreak- tionen können auftreten. Aufgrund des Alkohol- gehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen und trockene Haut hervorrufen.			
Untersuchungen	Anstieg des Hämatokrits, Anstieg des Hämoglobins, Anstieg der Erythrozyten			Abnorme Leberfunk- tionstests

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 ein Fall einer akuten Testosteron-Überdosierung nach Injektion berichtet. Dabei erlitt der Patient mit einem Plasmaspiegel von 114 mg/ml (395 nmol/l) Testosteron einen Schlaganfall. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass solche Plasmaspiegel durch eine transdermale Anwendung erreicht werden.

Zur Behandlung einer Überdosierung sollte die Anwendung von Testosteron GALEN unterbrochen, die Applikationsstelle mit Seife und Wasser gewaschen und eine symptomatische und unterstützende Therapie eingeleitet werden.

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 inneren Sexualorgane und die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Entwicklung der Körperbehaarung, Stimmbruch, Entwicklung der Libido), für die Förderung der Proteinsynthese, Entwicklung der Skelettmuskulatur und die Verteilung des Körperfetts sowie für die Reduktion der renalen Ausscheidung von Stickstoff, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat und Wasser.

Testosteron induziert nicht die Entwicklung der Hoden: Es vermindert die Hypophysensekretion der Gonadotropine.

Testosteron und DHT beeinflussen den Androgenrezeptor. 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 beträgt ca. 10 % bis 15 % der aufgetragenen Dosis. Testosteron wird schnell in das *Stratum corneum* der Haut aufgenommen, das als Membran die Diffusionsrate bestimmt.

Verteilung

Nach perkutaner Resorption wird Testosteron in relativ konstanten Mengen über 24 Stunden in den systemischen Kreislauf abgegeben. Im Serum liegt es hauptsächlich an Sexualhormon-bindende Globuline und Albumin gebunden vor.

Die Serum-Testosteronspiegel steigen bereits in der ersten Stunde nach dem Auftragen an und erreichen ab dem 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.

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

Biotransformation

Testosteron wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, die aktiven Hauptmetaboliten sind Dihydrotestosteron (DHT) und Estradiol.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt in Form konjugierter Testosteron-Metaboliten hauptsächlich über den Urin, aber auch über die Faeces.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Verbesserung der klinischen Symptome des Testosteronmangels nach Erreichen des eugonadalen Testosteron-Zustands folgt keiner strengen Dosis-Wirkungsbeziehung, auch wenn eine höhere Dosierung der Testosteron-Ersatztherapie in der Regel zu höheren Plasmaspiegeln führt. Das PD-PK-Verhältnis von Testosteron kann nicht einfach bestimmt werden, weil die PD-Effekte (Anstieg der Libido, Muskelmasse/Stärke und Knochendichte, Abnahme der fettfreien Körpermasse und des Körperfetts) nicht standardisiert und validiert gemessen werden können.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Testosteron erwies sich als nicht mutagen in *Salmonella* und erzeugte *in vivo* keine Mikronuklei oder eine veränderte Spermien-Morphologie bei Mäusen. Die Analyse von Chromosomen in somatischen Zellen und Keimzellen, die zuvor *in vivo* mit Testosteronpropionat behandelt wurden, ergab keine Genotoxizität.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 50.000
Isopropylmyristat (Ph. Eur.)
Ethanol 96 % (95.1% - 96.9% (V/V), 92.6% - 95.2% (G/G))
gereinigtes Wasser
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Beutel mit Testosteron GALEN von offenen Wärmequellen fernhalten, da der Inhalt leicht entzündlich ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 g transdermales Gel im Beutel (PET/Aluminium/PE)
Packungen mit 30 und 90 Beuteln im Umkarton

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13
24109 Kiel

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7001567.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

April 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig