

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Testosteron-Depot 250 mg EIFELFANGO®

### **2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Ampulle mit 1 ml öliger Injektionslösung enthält:  
250 mg Testosteronenantat  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1

### **3 DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

### **4 KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde,
- Pubertätsinduktion bei Pubertas tarda bei Knaben,
- Chronische Form der aplastischen Anämie,
- Unterdrückung eines übermäßigen Längenwachstums bei Knaben.

#### Hinweis:

Die Anwendung anabol-androgener Steroide bei gesunden Personen zur Förderung des Muskelansatzes und zur Leistungssteigerung im Sport stellen keine medizinische Indikation dar.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

##### Hypogonadismus des Mannes:

Für die Langzeitsubstitution bei Hypogonadismus wird 1 Ampulle Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® (entsprechend 250 mg Testosteron- enantat) i.m. alle 2 bis 3 Wochen als Richtwert empfohlen. Die individuelle Dosierung kann dem klinischen Bild und den gemessenen Testosteron-serumspiegel entsprechend abgewandelt werden.

Bei Therapiebeginn in der Pubertät sollte zunächst über einen Zeitraum von einem Jahr mit 100 mg Testosteronenantat i.m. alle 2 bis 3 Wochen behandelt werden.

##### Chronische Form der aplastischen Anämie:

Zur Förderung der Erythropoese können 1 bis 3, eventuell bis 4 Ampullen Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® (entsprechend 250 bis 750, eventuell bis 1000 mg Testosteronenantat) verteilt auf 2 bis 3 Injektionen i.m. pro Woche verab- reicht werden.

##### Pubertätsinduktion bei Pubertas tarda des Knaben:

Empfohlen wird 1 Ampulle Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® (entsprechend 250 mg Testosteronenantat) i.m. pro Monat über einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten. Bei Ausbleiben des Therapieerfolges kann nach 3 bis 6 Monaten eine zweite Behandlungsphase mit gleicher Dosierung angeschlossen werden.

##### Unterdrückung eines übermäßigen Längenwachstums bei Knaben:

Empfohlen wird eine Dosierung von 2 Ampullen Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® (entsprechend

500 mg Testosteronenantat) i.m. alle 2 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 1 bis 2 Jahren. Die Behandlung sollte vor dem 14. Lebensjahr beginnen.

Die Applikation erfolgt intramuskulär.

Es empfiehlt sich, die ölige Lösung extrem langsam zu injizieren. So können kurz andauernde Reaktionen wie Reizhusten, Hustenanfall oder Atembeschwerden, die in seltenen Fällen während oder sofort nach der Injektion beobachtet wurden, vermieden werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® darf nicht angewendet werden bei:

- androgenabhängigen Karzinomen der Prostata und der Brustdrüse beim Mann,
- Hyperkalzämie bei malignen Tumoren,
- vorausgegangenen oder bestehenden Lebertumoren,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® sollte bei Kindern und Frauen wegen der androgenen Wirkungen nicht oder nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Aufgrund einer eventuellen Herz- Kreislauf-Belastung durch Flüssigkeitsretention sollten Patienten mit entsprechenden Krankheitsbildern, wie beispielsweise Hypertonie, sorgfältig überwacht werden. Das gilt auch für Patienten mit Migräne, Epilepsie oder Diabetes.

Bei Patienten, die an einer schweren Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herz-erkrankung 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, Testosteron- Depot 250 mg Eifelfango® 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-Langzeit-therapie 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 Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® 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.

In seltenen Fällen sind nach Anwendung hormonaler Wirkstoffe (wie z.B. Testosteronverbindungen) gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intraabdominalen Blutungen geführt haben. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen und ggf. das Präparat abgesetzt werden.

Wegen der androgenen Nebenwirkungen ist eine sorgfältige Nutzen- Risiko-Abwägung angezeigt. Vor Therapiebeginn sollte bei Frauen eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Durch die Anwendung von Testosteron- Depot 250 mg Eifelfango® kann das Wachstum eines

bestehenden Prostatakarzinoms beschleunigt werden, sowie bei älteren Patienten auch das Risiko für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms bzw. einer Prostatahyperplasie erhöht sein. Daher ist bei Männern vor Beginn der Therapie mit Testosteronpräparaten ein Prostatakarzinom auszuschließen, im Verlauf der Behandlung sind regelmäßige Kontrollen des Prostatabefundes angezeigt.

Bei einer Langzeittherapie mit Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® wird eine regelmäßige Laborkontrolle von Hämoglobin und Haematokrit angeraten, um die Anzeichen einer Polyzythämie frühzeitig zu erkennen.

Bei Patienten mit Hypogonadismus besteht möglicherweise das Risiko der Verstärkung einer Schlafapnoe im Zusammenhang mit bestimmten Risikofaktoren wie Adipositas oder chronischen Atemwegserkrankungen.

Die Anwendung des Arzneimittels Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 Markteinführung Fälle von Thrombosen (z.B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, okuläre Thrombose) unter Therapie mit Testosteron berichtet wurden. Bei thrombophilen Patienten wurden auch VTE-Fälle unter einer Antikoagulationsbehandlung berichtet, weshalb die Fortsetzung der Testosteronbehandlung nach dem ersten thrombotischen Ereignis sorgfältig abgewogen werden sollte. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um das individuelle VTE-Risiko zu minimieren

Sehstörungen:

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Corticosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z. B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Corticosteroide gemeldet wurden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Phenobarbital steigert den Abbau von Testosteron in der Leber und bewirkt dadurch eine Verminderung und Verkürzung seiner Wirkung.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Testosteron und Cumarin-Derivaten sollte der Gerinnungsstatus sorgfältig überwacht und eventuell die Antikoagulanziendosis gesenkt werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Testosteron ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, da es zur Virilisierung weiblicher Feten führt. Unter Testosterontherapie darf nicht gestillt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

**Sehr häufig:** mehr als 1 von 10 Behandelten

**Häufig:** mehr als 1 von 100 Behandelten

**Gelegentlich:** mehr als 1 von 1.000 Behandelten

**Selten:** mehr als 1 von 10.000 Behandelten

**Sehr selten:** 1 oder weniger von 10.000 Behandelten einschließlich Einzelfälle

Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, sind im Folgenden mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt.

Bei einer hochdosierten Therapie mit Testosteronpräparaten ist sehr häufig ( $\geq 10\%$ ) mit einer reversiblen Unterbrechung oder Verminderung der Spermatogenese im Hoden und in Folge mit einer Abnahme der Hodengröße zu rechnen.

Bei hochdosierter Langzeittherapie kann es häufig ( $\geq 1\% - < 10\%$ ) zur Retention von Elektrolyten und Wasser mit Ödembildung kommen.

Häufig ( $\geq 1\% - < 10\%$ ) kommt es unter einer Testosterontherapie zur Ausbildung einer Gynäkomastie, des Weiteren können Übelkeit sowie Veränderungen der Serumcholesterinwerte auftreten. Anstieg des Hämatokrit, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins.

Während der Testosteron-Substitutionstherapie bei Hypogonadismus kommt es gelegentlich ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ ) zu anhaltenden und schmerzhaften Erektionen (Priapismus). In diesen Fällen muss die Dosis reduziert oder die Therapie vorübergehend abgesetzt werden.

In seltenen Fällen ( $\geq 0,01\% - < 0,1\%$ ) kann es zu einer Polyzythämie kommen.

Sehr selten ( $< 0,01\%$ ) wurden Fälle von Gelbsucht mit Gallestauung sowie einer Peliosis hepatis beschrieben.

Bei der Anwendung von Corticosteroiden kann mit nicht bekannter Häufigkeit verschwommenes Sehen auftreten. Bei Anwendung von Testosteron ist bei Frauen mit Symptomen einer Virilisierung, wie Akne vulgaris, Hirsutismus, androgenetische Alopezie, Veränderungen der Stimme, gelegentlich ( $\geq 0,1\% - < 1\%$ ) Klitorishypertrophie und einer als unnatürlich empfundenen Steigerung der Libido zu rechnen, wobei Veränderungen der Stimme und Alopezie als irreversibel, Hirsutismus und Klitorishypertrophie als nur teilweise reversibel eingestuft werden müssen. Die Nebenwirkungen unterliegen starken interindividuellen Schwankungen, schon geringe Dosierungen können zu den beschriebenen Symptomen führen.

Bei Kindern kann Testosteron neben einer Virilisierung zu einer Beschleunigung des Wachstums und der Knochenreifung, zu vorzeitigem Epiphysenfugenschluß und damit verminderter Endgröße führen. Auch mit dem Auftreten einer Akne vulgaris ist zu rechnen.

An der Injektionsstelle kann es zu verschiedenen Hautreaktionen sowie Schmerzen kommen.

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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### *Symptome einer Überdosierung*

Berichte über Vergiftungsfälle nach Verabreichung von Testosteron liegen nicht vor. Bei Überdosierung sind außer Absetzen des Medikaments oder Reduktion der Dosis keine besonderen therapeutischen Maßnahmen erforderlich.

## **5 Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik**

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Androgene, 3-Oxoandrostene(4)-Derivate.

ATC-Code: G03B A03

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Testosteron gehört zu den wichtigsten im Organismus synthetisierten Androgenen. Es wird hauptsächlich im Hoden und in geringer Menge in der Nebennierenrinde sowie in den Ovarien gebildet. Testosteron ist für die Ausbildung männlicher Charakteristika während der fetalen, frühkindlichen und pubertären Reifung und für den Erhalt des männlichen Phänotyps und androgen-abhängiger Funktionen (z.B. Spermatogenese, akzessorische Geschlechtsdrüsen) verantwortlich.

Ferner übt es eine Vielzahl von Funktionen an den verschiedensten Organen aus, wie der Haut, der Muskulatur, dem Skelett, der Niere, der Leber, dem Knochenmark und dem ZNS.

Je nach Zielorgan zeigt Testosteron vornehmlich ein androgenes (z.B. Prostata, Samenbläschen, Hoden, Nebenhoden) oder protein-anaboles (Muskulatur, Knochen, Blutbildung, Niere, Leber) Wirkungsspektrum. Weiterhin wirkt Testosteron aufgrund seiner antigonadotropen Eigenschaften ovulationshemmend.

In hohen Dosierungen ist zudem eine schwache Gestagenität vorhanden.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Oral gegeben wird Testosteron zwar sehr gut intestinal resorbiert, jedoch durch den „first pass effect“ der Leber nahezu vollständig metabolisiert, so dass es die Zielorgane nicht erreicht. Die Halbwertszeit des reinen Testosterons bei Injektion in den Muskel beträgt nur etwa 10 Minuten.

Durch eine Veresterung des Moleküls lässt sich jedoch nach intramuskulärer Injektion ein Depoteffekt erzielen. Nach Eintritt in den Blutkreislauf wird Testosteron als freie Wirksubstanz verfügbar. Der Depoteffekt der intramuskulär injizierbaren Steroidhormone hängt von der Länge der veresterten Seitenkette des Steroidmoleküls ab und nimmt mit steigender Kettenlänge zu.

Nach intramuskulärer Applikation von Testosteronenantat findet sich eine Erhöhung des Serumtestosteronspiegels für 12 bis 14 Tage. 24 Stunden nach Injektion werden maximale Serumkonzentrations-spiegel im supraphysiologischen Bereich erzielt, woraufhin mit einer Halbwertszeit von 8 Tagen die Testosteronkonzentration wieder die Basiswerte vor Applikation erreicht. Dieses Präparat eignet sich für Therapien, bei denen relativ lang anhaltende und gleichmäßige Testosteronserumspiegel erwünscht sind.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *a) Akute Toxizität*

Die akute Toxizität von Testosteron ist - wie die von Steroidhormonen allgemein - sehr gering.

#### *b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität*

Testosteron wurde über einen Zeitraum von 26 Wochen an Hunden (i.m.) und Ratten (s.c.) bis zu 20 mg/kg KG ohne primär toxische Schäden vertragen (s.a. Punkt 4.8 Nebenwirkungen).

Alle Androgene können dosis-abhängig zu einer Stimulierung des Erythropoetin führen und auf diese

Weise eine Polyzythämie hervorrufen.

*c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential*

Testosteron wurde nicht vollständig bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Bisherige Tests zeigten negative Resultate.

Testosteronester erhöhten in Langzeittiersversuchen die Häufigkeit an Leberkarzinomen, an Prostatakarzinomen bei männlichen Tieren sowie an Tumoren des Genitaltraktes bei weiblichen Tieren. Hohe Dosen von Androgenen und Anabolika können Lebertumoren hervorrufen. Vereinzelt wurde über Hepatome bei Patienten berichtet, die eine Langzeittherapie mit Androgenen erhielten. Ein Absetzen der Therapie führte nicht in allen Fällen zur Tumorregression. Ob eine ursächliche Beziehung oder nur ein zufälliges Zusammentreffen zwischen Testosterongabe und Tumorbildung besteht, ist ungeklärt.

Eine promovierende Wirkung von Testosteron auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms kann nicht ausgeschlossen werden.

Ein genaueres Verständnis der Entstehung und Progression von Prostatakarzinomen sowie der Rolle der Androgene existiert jedoch noch nicht.

*d) Reproduktionstoxizität*

Die Behandlung mit Testosteron kann zu Störungen der Fertilität durch Unterdrückung der Spermienbildung bei männlichen bzw. Verdickung der Ovarikapsel bei weiblichen Personen führen.

Über weiblichen Pseudohermaphroditismus nach pränataler Exposition liegen zahlreiche Fallberichte vor. Nach Behandlung mit einem Testosteronderivat allein oder in Kombination mit anderen Hormonen fanden sich bei den in utero exponierten Kindern Fusion der Labioscrotalfalten, Klitorishypertrophie, Klitoris z.T. mit Urethraöffnung, teils auch Persistenz eines Sinus urogenitalis ohne Urethraöffnung. Die betroffenen Mädchen waren karyo-typisch weiblich und zeigten normale Werte der 17-Ketosteroide im Urin.

Zum Übergang in die Muttermilch liegen keine Untersuchungen vor. Unter einer Testosterontherapie darf nicht gestillt werden.

## **6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Benzylbenzoat  
Raffiniertes Rizinusöl,

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Dieses Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Unmittelbar nach Öffnen der Ampulle ist der Inhalt intramuskulär zu injizieren.

Nach dem erstmaligen Öffnen zum sofortigen Gebrauch bestimmt. Nicht verbrauchter Inhalt ist zu vernichten.

### **6.4 Besondere Lagerhinweise**

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasampullen zu 1 ml Injektionslösung

Originalpackungen mit 3 x 1 ml, 5 x 1 ml und 10 x 1 ml Ampullen

## **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Keine

## **7 Pharmazeutische Unternehmer**

Eifelfango Chemisch Pharmazeutisches Werk GmbH & Co. KG

Ringener Straße 45

53474 Bad Neuenahr-Ahrweiler

Telefon: 02641/36061

Telefax: 02641/34056

E-Mail: email@eifelfango.de

## **8 ZULASSUNGSNUMMER**

6139494.00.00

## **9 DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14.06.2004

## **10 STAND DER INFORMATION**

Mai 2024

## **11 VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig