

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tostran 2% Gel.

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Gramm Gel enthält 20 mg Testosteron.  
Ein Druck des Dosierkolbens ergibt 0,5 g Gel mit 10 mg Testosteron.

Ein Gramm Gel enthält 1 mg Butylhydroxytoluol.

Ein Gramm Gel enthält 350 mg Propylen-glykol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Gel.

Klares, farbloses Gel.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Testosteron-Substitutionstherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn ein Testosteron-Mangel durch klinische Symptome und Laboranalysen bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut

##### *Erwachsene und ältere Männer*

Die empfohlene Anfangsdosis von Tostran ist 3 g Gel (60 mg Testosteron), aufgetragen einmal täglich jeweils morgens etwa zur gleichen Zeit. Die Dosistitration sollte anhand der Serum-Testosteronspiegel sowie der vorhandenen klinischen Anzeichen und Symptome für einen Androgen-Mangel erfolgen. Es sollte berücksichtigt werden, dass die physiologischen Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter zurückgehen.

Die Tagesdosis sollte 4 g Gel (80 mg Testosteron) nicht übersteigen.

Die Dosis kann auf den Bauch aufgetragen werden (die gesamte Dosis auf einen Bereich von mindestens 10 mal 30 cm) oder auf **beide** Innenseiten der Oberschenkel (jeweils eine Hälfte der Dosis auf einen Bereich von mindestens 10 mal 15 cm auf jede Innenseite). Es wird empfohlen, die Anwendungsstelle, d.h. Bauch bzw. Innenseiten der Oberschenkel, täglich zu wechseln, um das Risiko von Reaktionen an der Anwendungsstelle zu minimieren.

Das Gel sollte auf saubere, trockene, intakte Haut aufgetragen werden. Es sollte leicht mit einem Finger eingerieben werden, bis es eingetrocknet ist. Danach sollte die Anwendungsstelle bedeckt werden, vorzugsweise mit einem locker sitzenden Kleidungsstück. Anschließend sollten die Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Bei jedem vollen Kolbenhub wird ein halbes Gramm Gel (10 mg Testosteron) aus dem Behälter abgegeben. Um eine volle erste Dosis zu erhalten, muss die Behälterpumpe zuerst vorbereitet werden. Dazu halten Sie den Behälter in aufrechter Position und drücken den Dosierkolben achtmal langsam

ganz durch, um zu gewährleisten, dass die Pumpe vollständig vorbereitet ist. Die ersten paar Hübe werden möglicherweise kein Gel abgeben. Entsorgen Sie das während der Vorbereitung ausgetretene Gel (d.h. während der ersten acht Hübe). Die Pumpe muss nur vor der ersten Dosis vorbereitet werden. Den Behälter zwischen den Einsätzen aufrecht stehend lagern.

In der Tabelle 1 unten ist die Menge des nach der Pumpenvorbereitung abgegebenen Gels und die entsprechende Menge Testosteron angegeben, die nach der jeweiligen Anzahl an Kolbenhüben auf die Haut aufgetragen wird.

**TABELLE 1: TOSTRAN-DOSIERUNG IM ANSCHLUSS AN DIE PUMPENVORBEREITUNG**

Anzahl Hübe	Gel-Menge (g)	Menge des auf die Haut aufgetragenen Testosterons (mg)
1	0,5	10
2	1	20
4	2	40
6	3	60
8	4	80

Patienten, die sich morgens waschen, müssen Tostran nach dem Waschen, Baden oder Duschen anwenden.

Tostran darf nicht auf die Genitalien aufgetragen werden.

#### *Behandlungskontrolle*

Zur Sicherstellung der richtigen Dosierung sollte die Testosteron-Konzentration im Serum etwa 14 Tage nach Therapiebeginn gemessen werden. Die Blutprobe zur Messung des Serum-Testosteron-Spiegels sollte 2 Stunden nach der Anwendung von Tostran genommen werden. Wenn die Serum-Testosteron-Konzentration zwischen 5,0 und 15,0 µg/l liegt, sollte die Dosis von 3 g/Tag nicht verändert werden. Wenn die Serum-Testosteron-Konzentration unter 5,0 µg/l liegt, sollte die Dosis auf 4 g/Tag (80 mg Testosteron) erhöht werden. Wenn die Testosteron-Konzentration über 15,0 µg/l liegt, sollte die Dosis auf 2 g/Tag (40 mg Testosteron) reduziert werden. Falls nötig, kann die Dosierung auch in kleineren Schritten von 0,5 g Gel (10 mg Testosteron) angepasst werden.

Wegen der Variabilität der Analysewerte aus unterschiedlichen Labors sollten alle Testosteron-Messungen von demselben Labor ausgeführt werden.

Es existieren nur begrenzte Erfahrungen über die Behandlung mit Tostran bei Männern, die älter als 65 Jahre sind.

Es wurden keine formalen Studien an Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen mit dem Produkt durchgeführt (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### *Kinder*

Tostran ist nicht zur Anwendung bei Kindern indiziert. An männlichen Personen unter

18 Jahren ist Tostran nicht klinisch beurteilt worden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Tostran 2% Gel ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- bekanntem oder vermutetem Karzinom der Brust oder der Prostata
- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Testosteron oder einem der sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tostran sollte nicht zur Behandlung unspezifischer, auf Hypogonadismus hindeutender Symptome angewendet werden, wenn ein Testosteron-Mangel nicht nachgewiesen wurde und andere Ätiologien für die Symptome nicht ausgeschlossen wurden. Ein Testosteron-Mangel sollte durch klinische Merkmale klar nachgewiesen und durch zwei separate Blut-Testosteronmessungen bestätigt worden sein, bevor eine Testosteron-Substitutionstherapie, einschließlich einer Tostran-Behandlung, eingeleitet wird.

Zurzeit besteht kein Konsens hinsichtlich der altersspezifischen Referenzwerte für Testosteron. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die physiologischen Serumspiegel von Testosteron mit zunehmendem Alter zurückgehen.

Um die richtige Dosierung sicherzustellen, sollten die Testosteron-Konzentrationen im Serum gemessen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tostran ist nicht zur Behandlung männlicher Sterilität oder sexueller Impotenz indiziert.

Vor Beginn einer Testosteron-Substitutionstherapie müssen alle Patienten eingehend untersucht werden, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Eine sorgfältige und regelmäßige Überwachung von Prostata-drüse und Brust nach empfohlenen Verfahren (digitale rektale Untersuchung und Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum) ist bei Patienten unter Testosterontherapie mindestens einmal jährlich erforderlich, bei älteren Patienten sowie Risikopatienten (d.h. Patienten mit klinischen oder familiären Faktoren) zweimal jährlich.

Androgene können die Progression von subklinischem Prostatakarzinom und benigner Prostatahyperplasie beschleunigen.

Ödem mit oder ohne kongestive Herzinsuffizienz kann eine ernsthafte Komplikation bei Patienten mit vorbestehender Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung sein. Die Behandlung muss sofort abgebrochen werden, wenn solche Komplikationen auftreten. Darüber hinaus kann die Einleitung einer diuretischen Therapie erforderlich sein.

Es liegen keine Studien zum Sicherheits- und Unbedenklichkeitsprofil dieses Arzneimittels bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vor. Daher sollte eine Testosteron-Substitutionstherapie bei solchen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Behandlung mit Testosteron bei Männern mit Hypogonadismus kann bei einigen

Patienten eine Schlafapnoe verstärken, besonders bei Patienten mit Risikofaktoren wie Adipositas oder chronischer Lungenerkrankung.

Die folgenden Kontrollen sind regelmäßig vorzunehmen: Großes Blutbild (einschließlich Hämoglobin und Hämatokrit zur Feststellung einer Polyzythämie), Lipidprofil und Leberfunktionstests.

Bei Patienten mit skeletalen Metastasen ist wegen des Risikos einer sich durch die Androgentherapie entwickelnden Hyperkalzämie/Hyperkalziurie Vorsicht geboten. Eine regelmäßige Überwachung der Kalzium-Serumspiegel wird bei diesen Patienten empfohlen.

Testosteron kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen. Tostran sollte bei Männern mit Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden.

Tostran sollte bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, Epilepsie und Migräne mit Vorsicht angewendet werden, da es zu einer Verschlimmerung dieser Krankheiten kommen kann.

Eine verbesserte Insulinsensitivität kann unter Androgen-Behandlung bei Patienten auftreten, die unter der Substitutionstherapie normale Testosteron-Plasmakonzentrationen erreichen.

Allgemein: Bestimmte klinische Zeichen können auf eine übermäßige Androgenexposition hinweisen, was eine Anpassung der Dosis erforderlich macht. Der Arzt sollte den Patienten anweisen, jedes der folgenden Ereignisse zu berichten:

- Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme.
- Zu häufige oder anhaltende Erektionen des Penis.
- Übelkeit, Erbrechen, Veränderungen der Hautfarbe oder Schwellung der Fußgelenke.
- Atemstörungen, auch beim Schlafen.

Wenn der Patient eine schwerwiegende Reaktion an der Anwendungsstelle entwickelt, sollte die Behandlung überprüft und – falls nötig – eingestellt werden.

Sportler sollten darüber informiert werden, dass Tostran einen Wirkstoff (Testosteron) enthält, der bei Dopingtests zu positiven Ergebnissen führen kann. Androgene eignen sich nicht zur Verbesserung der Muskelentwicklung bei gesunden Personen oder zur Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit.

Tostran sollte wegen der möglichen virilisierenden Wirkung nicht bei Frauen angewendet werden.

#### **Mögliche Übertragung**

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann Testosteron-Gel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden. Dies kann zu erhöhten Testosteronspiegeln im Serum und möglicherweise zu unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. verstärkte Gesichts- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeit des Menstruationszyklus) führen, wenn ein solcher Kontakt wiederholt erfolgt (unbeabsichtigte Androgenisierung).

Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko einer Testosteron-Übertragung und die entsprechenden Sicherheitsanweisungen informieren (siehe unten). Tostran sollte Patienten, bei denen das Risiko einer Nichteinhaltung der Sicherheitsanweisungen erhöht ist (z.B. schwerer Alkoholismus, Drogenmissbrauch, schwere psychiatrische Störungen) nicht verordnet werden.

Eine Übertragung wird durch das Tragen von Kleidung über der Anwendungsstelle oder durch Baden bzw. Duschen vor einem Hautkontakt vermieden.

Dementsprechend werden die folgenden Vorsichtsmaßnahmen empfohlen:

#### **Für den Patienten:**

- Waschen der Hände mit Wasser und Seife nach Anwendung des Gels.
- Bedecken der Anwendungsstelle mit Kleidung, nachdem das Gel eingetrocknet ist.
- Baden oder Duschen vor jeder Situation mit dieser Art von Hautkontakt.

#### **Für die medizinische Fachkraft oder Pflegekraft:**

- Wenn die medizinische Fachkraft oder die Pflegekraft das Testosterongel auf den Patienten auftragen soll, sind Einweghandschuhe zu tragen.
- Die Einweghandschuhe sollten alkoholbeständig sein, da das Gel sowohl Ethanol als auch 2-Propanol enthält, welche das Eindringen von Testosteron unterstützen.

#### **Für Personen, die nicht mit Tostran behandelt werden:**

- Im Fall von Kontakt mit einem behandelten Hautareal, das nicht gewaschen wurde oder nicht mit Kleidung bedeckt war: Unverzügliches Waschen des Hautareals, auf das möglicherweise Testosteron übertragen wurde, mit Wasser und Seife
- Mitteilung von Anzeichen einer übermäßigen Androgenexposition, wie Akne oder Haarveränderungen.

Um die Partnersicherheit zu gewährleisten, sollte der Patient zum Beispiel angewiesen werden, mindestens vier Stunden nach der Anwendung von Tostran keinen Geschlechtsverkehr zu haben, während des Hautkontakts Kleidung über der Anwendungsstelle zu tragen, oder vor einem Geschlechtsverkehr zu baden oder zu duschen.

Darüber hinaus wird empfohlen, bei Kontakt mit Kindern Kleidung über der Anwendungsstelle zu tragen, um die Gefahr einer Übertragung auf die Haut von Kindern zu vermeiden.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit Hautarealen vermeiden, auf denen Tostran angewendet wurde. Patienten, deren Partnerin schwanger ist, müssen die oben beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig einhalten (siehe auch Abschnitt 4.6).

Testosteron-Absorptionsstudien an Patienten, die mit Tostran behandelt wurden, weisen darauf hin, dass die Patienten zwischen der Anwendung des Gels und dem Baden

oder Duschen eine Wartezeit von mindestens zwei Stunden einhalten sollten.

Tostran enthält Butylhydroxytoluol (E 321), das lokale Hautreaktionen (z.B. Kontaktdermatitis) oder Irritationen der Augen und Schleimhäute verursachen kann. Tostran enthält Propylenglykol, das Hautirritationen verursachen kann.

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

Wenn Androgene zusammen mit Antikoagulantien verwendet werden, kann sich die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, muß die INR sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Beginn oder Beendigung der Androgen-Therapie oder bei einer Änderung der Tostran-Dosis.

Die gleichzeitige Anwendung von Testosteron und ACTH oder Corticosteroiden könnte die Wahrscheinlichkeit von Ödemen begünstigen. Daher sollten diese Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Lebererkrankung.

Wechselwirkungen in Labortests: Androgene könnten die Konzentrationen von Thyroxin-bindendem Globulin vermindern, was zu geringeren Gesamt-T4-Serumkonzentrationen und einer verstärkten Anionenaustauscher-Adsorption von T3 und T4 führt. Die Konzentrationen von freiem Schilddrüsenhormon bleiben jedoch unverändert, und es gibt keinen klinischen Beweis für eine Schilddrüsenfunktionsstörung.

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

Tostran ist nur zur Anwendung bei Männern vorgesehen.

Tostran ist nicht zur Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen indiziert. Es wurden keine Studien an Frauen durchgeführt. Schwangere sollten jeden Kontakt mit Hautarealen vermeiden, auf denen Tostran angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Tostran kann unerwünschte, virilisierende Auswirkungen auf den Fötus haben. Bei einem Kontakt mit behandelter Haut sollte der betroffene Bereich so bald 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die in einer kontrollierten klinischen Studie (bis zu 4 g Tostran) am häufigsten berichteten unerwünschten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Anwendungsstelle (26%), wie Parästhesie, Xerose, Pruritus und Ausschlag oder Erythem. Die meisten dieser Reaktionen waren leicht bis mäßig ausgeprägt und gingen trotz fortgesetzter Anwendung teilweise oder vollständig zurück.

Alle berichteten Nebenwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit der Anwendung vermutet wird, sind nach Klasse und Häufigkeit (sehr häufig  $\geq 1/10$ , häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ , gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) aufgeführt).

Siehe Tabelle 2

Bei zwei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte wurde Hyperglykämie als Nebenwirkung berichtet.

Gynäkomastie entwickelt sich bei 1,5% der Patienten, die wegen Hypogonadismus mit Testosteron behandelt werden, und bleibt gelegentlich bestehen.

In der Literatur sind weitere unerwünschte Wirkungen nach einer Testosteron-Anwendung erwähnt, die in der Tabelle 3 aufgeführt sind.

Als weiter seltene unerwünschte Nebenwirkungen in Verbindung mit Testosteron-behandlungen mit übermäßig hohen Dosierungen sind hepatische Neoplasien zu nennen.

Aufgrund der in dem Produkt enthaltenen sonstigen Bestandteile (Butylhydroxytoluol und Propylenglykol) kann die Anwendung auf der Haut Irritationen und trockene Haut verursachen. Diese Nebenwirkungen gehen in der Regel mit der Zeit zurück.

#### 4.9 Überdosierung

In der Literatur wird ein einzelner Fall einer akuten Testosteron-Überdosierung nach parenteraler Verabreichung von Testosteron-Enanthat berichtet. Diese führte zu Testosteron-Konzentrationen von bis zu  $114,0 \mu\text{g/l}$ , was mit einem zerebrovaskulären Ereignis in Verbindung gebracht wurde. Die orale Einnahme von Tostran wird wegen des ausgedehnten first-pass-Metabolismus nicht zu klinisch signifikanten Testosteron-Konzentrationen führen. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Serum-Testosteronspiegel bei einer transdermalen Anwendung erreicht werden könnten.

Die Behandlung einer transdermalen Überdosierung erfolgt durch möglichst rasches Waschen der Anwendungsstelle mit Wasser und Seife, Abbrechen der Anwendung von Tostran und gegebenenfalls Behandlung der Symptome.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, ATC-Code G03BA03

Die von den Hoden abgesonderten endogenen Androgene, hauptsächlich Testosteron und dessen Hauptmetabolit Dihydrotestosteron (DHT), sind für die Entwicklung der äußeren und inneren männlichen Geschlechtsorgane sowie für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich (Stimulation des Haarwuchses, Stimmbruch und Entwicklung der Libido). Sie haben eine allgemeine Wirkung auf den Protein-Anabolismus, beeinflussen die Entwicklung der Skelettmuskulatur und die Körperfettverteilung und reduzieren die Ausscheidung von Stickstoff, Natrium, Ka-

Tabelle 2

Organsystem	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anstieg von Hämoglobin und Hämatokrit
Endokrine Erkrankungen		Zunahme des männlichen Körperbehaltungsmusters
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Anwendungsstelle	Peripheres Ödem
Untersuchungen		Erhöhtes PSA

Tabelle 3

Organsystem	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, Veränderungen des Elektrolythaushalts (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganisches Phosphat und Wasser) bei hoher Dosierung und/oder länger dauernder Behandlung.
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität, Feindseligkeit, Depression.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Schlafapnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	In sehr seltenen Fällen Gelbsucht und anormale Leberfunktionswerte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Verschiedene Hautreaktionen einschließlich Akne, Seborrhoe und Haarausfall (Alopezie).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Veränderte Libido, häufigere Erektionen; die Therapie mit hohen Testosterondosen führt zu einer im Allgemeinen reversiblen Unterbrechung oder Reduktion der Spermatogenese und zu einer dadurch bedingten Verkleinerung der Hoden, eine Testosteronsubstitutionstherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen anhaltende, schmerzhafte Erektionen (Priapismus), Prostata-Anomalien, Prostatakrebs*, Harnblasenobstruktion verursachen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Bei einer hochdosierten oder langfristigen Anwendung von Testosteron erhöht sich gelegentlich die Anzahl der Fälle von Wasserretention und Ödem, Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten.

\* Die Daten über das Prostatakrebs-Risiko im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie sind nicht schlüssig.

lium, Chlorid, Phosphaten und Wasser im Urin.

Testosteron beeinflusst nicht die Entwicklung der Hoden, reduziert jedoch die Exkretion von Gonadotropin aus der Hypophyse.

Die Wirkung von Testosteron auf bestimmte Zielorgane erfolgt nach einer peripheren Umwandlung von Testosteron zu Östradiol, das dann an die Östradiol-Rezeptoren in den Nuclei der Zielzelle bindet, z.B. in der Hypophyse, im Fettgewebe, Gehirn, Knochengewebe und in den Leydig-Zellen im Hoden.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Resorption

Tostran ist ein hydroalkoholisches Präparat, das schnell trocknet, wenn es in die Haut

eingerieben wird. Die Haut fungiert hierbei als Reservoir für die anhaltende Abgabe von Testosteron in den Körperkreislauf. Die Testosteron-Resorption in das Blut hält während des gesamten 24-Stunden-Dosierungsintervalls an, wobei die Konzentrationen während der ganzen Zeit signifikant über dem Basiswert liegen. Wie sich gezeigt hat, haben variierende Anwendungsareale mit einer Größe zwischen 200 und 800 cm<sup>2</sup> keine klinisch relevante Auswirkung auf die Testosteron-Konzentrationen im Serum.

Die Anwendung auf der Innenseite der Oberschenkel und auf dem Bauch führt zu vergleichbaren Serum-Testosteron-Konzentrationen.

Die Bioverfügbarkeit von Tostran wird auf 120% geschätzt. Die Verabreichung von 3 g Gel täglich über 6 Monate führt im zeitlichen

# Tostran 20% Gel



Mittel zu Serum-Testosteron-Konzentrationen von  $5,0 \pm 2,0 \mu\text{g/l}$  und zu individuellen Mindestkonzentrationen von  $3,0 \pm 1,0 \mu\text{g/l}$  und Maximalkonzentrationen von  $12,0 \pm 7,0 \mu\text{g/l}$ .

## Verteilung

Etwa 40% des Testosterons im Plasma ist an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden, 2% bleiben ungebunden (frei) und der Rest ist lose an Albumin und andere Proteine gebunden. Das Albumin-gebundene Testosteron dissoziiert leicht und wird als bioaktiv angesehen. Dagegen ist die Bindung an SHBG stark. Die Konzentration des bioaktiven Testosterons im Serum setzt sich daher aus der ungebundenen Fraktion und der an Albumin gebundenen zusammen.

## Metabolismus

Die hauptsächlichen aktiven Metaboliten von Testosteron sind Östradiol und DHT. DHT bindet mit höherer Affinität an SHBG als Testosteron. DHT wird weiter zu 3- $\alpha$ - und 2- $\beta$ -Androstadiol metabolisiert.

## Ausscheidung

Etwa 90% einer intramuskulär gegebenen Testosteron-Dosis werden über den Urin als Glucuronsäure- und Sulfatkonjugate von Testosteron und dessen Metaboliten ausgeschieden. Etwa 6% einer Dosis werden überwiegend in unkonjugierter Form über den Kot ausgeschieden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus toxikologischen Studien haben sich keine anderen Wirkungen ergeben als solche, die auf der Basis des Hormonprofils von Tostran erklärbar sind.

Testosteron hat sich *in vitro* im Rückmutationsmodell (Ames-Test) oder bei Verwendung von Hamster-Ovarialzellen als nicht-mutagen erwiesen. Bei Labortieren wurde eine Beziehung zwischen Androgenbehandlung und bestimmten Krebsarten beobachtet. Experimentelle Daten an Ratten haben eine erhöhte Prostatakrebs-Inzidenz nach Behandlung mit Testosteron gezeigt. Es ist bekannt, dass Sexualhormone die Entwicklung bestimmter, durch bekannte karzinogene Mittel induzierte, Tumore erleichtern. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Fertilitätsstudien an Nagetieren und Primaten haben gezeigt, dass eine Behandlung mit Testosteron dosisabhängig die Fertilität durch Unterdrückung der Spermatogenese beeinträchtigen kann.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglykol  
Ethanol, wasserfrei  
Propan-2-ol  
Ölsäure  
Carbomer  
Trolamin  
Butylhydroxytoluol (E 321)  
Wasser, gereinigt, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.  
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.  
Den Behälter nach Anbruch aufrecht stehend lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 g-Mehrdosenbehältnis (bestehend aus einem Aluminiumbehälter mit Epoxyphenol-Beschichtung) mit einer Dosierungspumpe mit festem Dosierungsvolumen.  
Packungsgrößen: 60 g, 2 x 60 g oder 3 x 60 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ProStrakan Ltd  
Galabank Business Park  
Galashiels  
TD1 1QH  
Vereinigtes Königreich  
  
Örtlicher Vertreter  
ProStrakan Pharma GmbH  
Monschauer Straße 1  
40549 Düsseldorf  
Tel.: 0211/416 119-0  
Fax: 0211/416 119-20  
Kontakt@prostrakan.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

64953.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

07/12/2006

## 10. STAND DER INFORMATION

03/06/2010

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin