

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axiron 30 mg/1,5 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Hub (Pumpstoß) setzt 1,5 ml Lösung frei, die 30 mg Testosteron enthält.

1 ml Lösung enthält 20 mg Testosteron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zur Anwendung auf der Haut.

Klare, farblose Lösung, frei von Duftstoffen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde.

Axiron ist indiziert zur Anwendung bei erwachsenen Männern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei erwachsenen Männern und bei älteren Männern

Die empfohlene Anfangsdosis Axiron sind 60 mg Testosteron (3 ml Lösung). Das entspricht je ein Hub 30 mg Testosteron (1,5 ml Lösung) unter jede Achsel; Die Anwendung erfolgt einmal pro Tag ungefähr zur gleichen Zeit. Axiron sollte nicht auf anderen Körperstellen aufgetragen werden.

Die Anwendung soll auf der gereinigten, trockenen und intakten Haut der Achselhöhle erfolgen.

Um die richtige Dosierung zu gewährleisten, sollte der Testosteron-Serumspiegel nach Behandlungsbeginn gemessen werden, um sicherzustellen, dass die gewünschte Testosteron-Konzentration erreicht wird. Mindestens 14 Tage nach Behandlungsbeginn oder nach einer Dosisanpassung sollte eine Blutprobe entnommen werden. Diese Blutprobe sollte innerhalb von 2–8 Stunden entnommen werden, nachdem der Patient seine Tagesdosis Axiron aufgetragen hat. Falls sich die übliche Achselpflege des Patienten wesentlich ändert, sollte der Patient angewiesen werden, seinen Arzt zu kontaktieren, da der Testosteron-Serumspiegel möglicherweise erneut kontrolliert werden muss. Wesentliche Änderungen bei der üblichen Achselpflege können sein:

- Wenn der Mann sein Pflegeverhalten unter den Achseln ändert, dazu zählt das Beginnen oder Einstellen einer Achsel-Rasur oder des Gebrauchs von Deodorant oder Antitranspirant sowie der Wechsel des Deodorants oder Antitranspirants.
- Wenn wesentliche Änderungen der Transpiration auftreten, insbesondere kurze Zeit nach der Anwendung.

Falls der gemessene Testosteron-Serumspiegel unter dem normalen Wert liegen

Tagesdosis Testosteron	Anzahl Hübe (1 × täglich)	Anwendung
30 mg (1,5 ml)	1	Nur einmal unter einer Achselhöhle auftragen (links ODER rechts)
60 mg (3,0 ml)	2	Einmal unter der linken Achselhöhle und dann einmal unter der rechten Achselhöhle auftragen.
90 mg (4,5 ml)	3	Einmal unter der linken und dann einmal unter der rechten Achselhöhle auftragen, warten, bis das Produkt getrocknet ist, und dann wieder einmal entweder unter der linken ODER der rechten Achselhöhle auftragen.
120 mg (6,0 ml)	4	Einmal unter der linken und einmal unter der rechten Achselhöhle auftragen, warten, bis das Produkt getrocknet ist, und dann wieder einmal unter der linken UND einmal unter der rechten Achselhöhle auftragen.

sollte, kann die tägliche Dosis Axiron erhöht werden: Von 60 mg Testosteron (3 ml, entspricht zwei Hüben) auf 90 mg (4,5 ml, entspricht drei Hüben) oder von 90 mg (4,5 ml) auf bis zu maximal 120 mg (6 ml, entspricht vier Hüben). Höhere Dosen Axiron führen zu höherem Testosteron-Serumspiegel, diese Erhöhung muss nicht proportional zur Erhöhung der Dosis sein (siehe Abschnitt 5.2).

Maximale empfohlene Dosis

Die maximale empfohlene Dosis beträgt 120 mg pro Tag (6 ml, entspricht vier Hüben). Jedoch ist die Erfahrung bei der Behandlung mit der 120 mg-Dosis begrenzt, da nur ein kleiner Teil der Patienten in klinischen Studien (insgesamt 10 Patienten) mit der Maximaldosis von 120 mg behandelt wurde (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung der 120 mg-Dosis sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, die bei der 90 mg-Dosis den eugonadalen Zustand nicht erreichen.

Der Testosteron-Serumspiegel sollte 14 Tage nach der Dosisanpassung und regelmäßig alle 3 bis 6 Monate im ersten Jahr und danach, wenn der Patient stabil bleibt, im Abstand von einem Jahr während der Langzeit-Behandlung überprüft werden. Falls der Testosteron-Serumspiegel den Normalbereich übersteigt, muss die tägliche Dosis um 30 mg (1,5 ml) reduziert werden. Die maximale Tagesdosis von 120 mg darf nicht überschritten werden.

Die Therapie sollte abgebrochen werden, falls der Testosteron-Serumspiegel bei der niedrigsten Tagesdosis von 30 mg (1,5 ml, entspricht einem Hub) immer wieder den Normalbereich übersteigt oder falls der Normalbereich des Testosteron-Serumspiegel mit der höchsten Dosis von 120 mg (6 ml, entspricht vier Hüben) nicht erreicht werden kann.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien mit Axiron bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt. (Siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Axiron bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zur Anwendung auf der Haut.

Axiron ist eine Lösung, die in der Achselhöhle mit Hilfe eines Applikators aufgetragen wird (siehe Abschnitt 6.6). Patienten dürfen Axiron nicht mit den Händen oder Fingern auftragen. Wenn der Patient ein Antitranspirant oder Deodorant verwendet, sollte er dies zuerst auftragen und erst danach Axiron, um eine Verunreinigung des Antitranspirants oder Deodorants zu vermeiden und dadurch das Risiko der Übertragung auf Andere zu reduzieren.

Patienten sollten angehalten werden, nie mehr als einen Hub (1,5 ml) auf einmal in den Applikator zu füllen. Eine höhere Dosierung erfolgt durch wiederholte Anwendung.

Dosierung und Anwendung siehe Tabelle oben.

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Haut nach der Anwendung der Lösung ca. drei Minuten lang trocknen zu lassen, bevor sie sich anziehen. Feuer, Flammen oder das Rauchen sollten vermieden werden, bis die Lösung getrocknet ist, da Axiron entzündlich ist.

Der Patient sollte dazu angehalten werden, sich nach jeder Anwendung von Axiron die Hände gut mit Seife und Wasser zu reinigen.

Nach dem Auftragen von Axiron kann das Testosteron durch Waschen von der Haut entfernt werden, daher sollten Patienten dazu angehalten werden, ca. 6 Stunden nach der Anwendung von Axiron sich nicht zu waschen, zu duschen oder zu schwimmen. Falls es doch dazu kommen sollte, kann sich die Absorption von Testosteron möglicherweise verringern.

4.3 Gegenanzeigen

Bekanntes oder Verdacht auf Prostatakarzinom oder Mammakarzinom.

Frauen, insbesondere die schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden oder die stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Axiron 30 mg/1,5 ml Lösung zur Anwendung auf der Haut



Axiron darf von Frauen aufgrund möglicher virilisierender Auswirkungen nicht verwendet werden.

Bevor die Testosteron-Behandlung begonnen wird, müssen sich alle Patienten einer gründlichen Untersuchung unterziehen, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Es ist empfohlen, bei Patienten, die sich einer Testosteron-Behandlung unterziehen, mindestens einmal pro Jahr und bei älteren Patienten und bei Patienten mit einem erhöhten Risiko (mit klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) mindestens zweimal pro Jahr eine sorgfältige Untersuchung der Prostata (digitale rektale Untersuchung und eine Überprüfung des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen) und der Brust durchzuführen.

Die Behandlung mit Axiron darf nur bei einem nachgewiesenen Hypogonadismus (hyper- und hypogonadotrop) und nach Ausschluss anderer Ursachen, die der Symptomatik zugrunde liegen könnten, begonnen werden. Der Testosteron-Mangel muss eindeutig durch klinische Symptome (Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung der Körperzusammensetzung, Asthenie, Abnahme der Libido, Erektile Dysfunktion etc.) nachgewiesen und durch 2 getrennte Bestimmungen des Testosteron-Serumspiegels bestätigt werden.

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit mit der Anwendung von Axiron bei Patienten über 65 Jahren vor. Bisher besteht kein Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte; es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass die Testosteron-Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinken.

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.

Eine Erhöhung des Hämatokrits erfordert möglicherweise eine Dosisreduktion oder einen Abbruch der Testosteron-Behandlung, da sich dadurch möglicherweise das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses erhöhen kann. Änderungen des Lipidprofils im Serum erfordern möglicherweise eine Dosisanpassung oder einen Abbruch der Testosteron-Behandlung.

Nach größeren Dosen exogener Androgene könnte die Spermatogenese durch eine Feedbackhemmung des Hypophysenhormons FSH (follikelstimulierendes Hormon) unterdrückt werden, dies kann unerwünschte Auswirkungen auf die Ejakulat-Parameter einschließlich der Spermien-Anzahl haben.

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. Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Axiron bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nachzuweisen.

Bei Patienten unter Androgentherapie bei Hypogonadismus kann sich gelegentlich eine Gynäkomastie entwickeln und gelegentlich bestehen bleiben.

In der Literatur wurde von einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Schlafapnoe bei Männern mit Hypogonadismus, die mit Testosteron behandelt wurden, berichtet. Dies betraf insbesondere Risikopatienten mit Adipositas oder chronischen Lungenerkrankungen.

Testosteron sollte bei Patienten mit Epilepsie und Migräne mit Vorsicht verwendet werden, da diese Erkrankungen dadurch verstärkt werden können.

Testosteron sollte bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie (und damit verbundene Hyperkalzurie) besteht, nur mit Vorsicht angewandt werden. Bei diesen Patienten wird eine regelmäßige Überprüfung des Kalziumspiegels im Serum empfohlen.

Wenn der Patient eine schwere Reaktion an der Auftragsstelle entwickelt, sollte die Therapie erneut bewertet und, wenn nötig, abgebrochen werden.

Testosteron kann einen Blutdruckanstieg bewirken und sollte daher bei Bluthochdruckpatienten mit Vorsicht angewandt werden.

Bei Patienten, die mit Androgenen behandelt werden und die normale Testosteron-Serumspiegel durch die Ersatzbehandlung erreichen, können Änderungen in der Insulinsensitivität auftreten.

Bestimmte klinische Symptome wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, übermäßig lange oder häufige Erektionen können auf eine übermäßige Androgenexposition hinweisen und bedürfen einer Überprüfung des Testosteron-Spiegels.

Axiron ist nicht zur Behandlung der männlichen Sterilität oder der Impotenz bei Männern bestimmt, die einen normalen Testosteron-Serumspiegel aufweisen.

Die Lösung zur Anwendung auf der Haut ist entzündlich. Patienten sollten angehalten werden, offene Flammen zu meiden und nicht zu rauchen, bis die aufgetragene Axiron Lösung getrocknet ist.

Potentielle Übertragung

Die Testosteron-Lösung kann nach dem Auftragen der Dosis zu jeder Zeit durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden und bei diesen Personen zu erhöhten Testosteron-Konzentrationen im Serum und nach wiederholtem Kontakt möglicherweise zu Nebenwirkungen führen. Bei Frauen kann dies Wachstum von Gesichts- und/oder Körperbehaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus verursachen; bei Kindern kann dies bei wiederholtem Kontakt einen vorzeitigen Eintritt der Pubertät und eine Vergrößerung der Geschlechtsorgane

verursachen (unbeabsichtigte Androgenisierung). Wenn eine Virilisierung auftritt, sollte die Testosteron-Therapie unverzüglich abgebrochen werden, bis die Ursache identifiziert ist.

Durch das Tragen von Kleidung (wie z. B. einem Hemd mit Ärmeln), die die Auftragsstelle bedeckt, wird das Übertragungsrisiko erheblich reduziert (aber nicht vollständig ausgeschaltet). Vor dem Hautkontakt mit einer anderen Person kann ein Großteil des verbliebenen Testosterons durch Reinigen mit Seife und Wasser von der Hautoberfläche entfernt werden.

Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko der Testosteron-Übertragung sowie die entsprechenden Sicherheitsanweisungen (siehe unten) informieren. Axiron sollte Patienten, bei denen ein großes Risiko der Nichteinhaltung der Sicherheitsvorschriften besteht (z. B. bei starkem Alkoholismus, Drogenmissbrauch, schweren psychiatrischen Störungen und Kindern), nicht verschrieben werden.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden daher empfohlen:

Für den Patienten:

- Händewaschen mit Wasser und Seife nach Anwendung der Lösung.
- Bedecken der Auftragsstelle mit Kleidung (wie z. B. einem Hemd mit Ärmeln) nach dem Trocknen der Lösung.
- Vor jeder Gelegenheit, bei der Hautkontakt zu erwarten ist: Duschen und gründliches Waschen der Auftragsstellen mit Wasser und Seife, um das verbliebene Testosteron zu entfernen.

Für Personen, die nicht mit Axiron behandelt werden:

- Im Falle des Kontakts mit einer nicht gewaschenen oder nicht mit Kleidung bedeckten Auftragsstelle sollen die Hautpartien, auf die eine Übertragung von Testosteron stattfinden konnte, so bald wie möglich mit Wasser und Seife gewaschen werden.
- Der Arzt ist über Anzeichen übermäßiger Androgen-Exposition wie Akne oder Veränderungen der Körperbehaarung zu informieren.

Um die Sicherheit der Partner(in) zu verbessern, wird empfohlen, dass der Patient während des Kontakts ein Hemd mit Ärmeln trägt, das die Auftragsstelle bedeckt oder vor dem Geschlechtsverkehr duscht und die Auftragsstellen gründlich mit Wasser und Seife wäscht.

Darüber hinaus empfiehlt es sich, beim Kontakt mit Kindern Kleidung zu tragen (wie z. B. ein Hemd mit Ärmeln), die die Auftragsstelle bedeckt, um die Übertragung auf Kinder zu verhindern.

Schwangere Frauen müssen jeglichen Kontakt mit der Axiron-Auftragsstelle vermeiden. Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient die oben aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig beachten.

Sportler sollen darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung des Arzneimittels Axiron bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Änderungen der Insulinempfindlichkeit, der Glukosetoleranz, der glykämischen Kontrolle, des Blutzuckers und des glykosyliertes Hämoglobins wurden unter Androgentherapie berichtet. Bei Diabetes-Patienten kann sich möglicherweise der medikamentöse Bedarf ändern.

Wenn Androgene gleichzeitig mit Antikoagulanzen angewendet werden, kann sich die gerinnungshemmende Wirkung erhöhen. Eine häufigere Überprüfung des INR-Wertes und der Prothrombinzeit werden bei Patienten, die Antikoagulanzen erhalten, insbesondere zu Beginn und nach Ende der Androgen-Behandlung, empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Testosteron mit ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) oder Corticosteroiden kann zu einer erhöhten Flüssigkeitsretention führen und sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Lebererkrankungen.

Wechselwirkungen mit Laboranalysen: Androgene können den Spiegel des thyroxinbindenden Globulins vermindern und somit zu einer Verringerung des T4-Serumspiegels und einer verstärkten Erfassung von T3 und 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

Axiron ist nur zur Anwendung bei Männern bestimmt.

Schwangerschaft

Axiron ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen oder bei denjenigen, die beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt 4.3). Schwangere Frauen müssen jeglichen Kontakt mit Hautstellen vermeiden, auf die Axiron aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Jeder Kontakt von Androgenen kann unterschiedlich starke virilisierende Wirkungen auf den Fötus haben. Die mit der Auftragsstelle der Lösung in Kontakt gekommenen Hautpartien müssen so schnell wie möglich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Stillzeit

Axiron ist kontraindiziert während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen in der klinischen Prüfung, die bis zu 120 Behandlungstage mit Axiron umfasste, waren Reaktionen an der Auftragsstelle

Nebenwirkungen, die während einer offenen klinischen Studie der Phase III an 155 Männern mit Hypogonadismus und bis zu 120-tägiger Axiron-Behandlung, gemeldet wurden:

Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
		Follikulitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Hypercholesterinämie, Störungen der Glukose-Regulation ¹	Hyperhidrosis, Hypertriglyceridämie, Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen		
	Wut, Angstzustände, Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		
	Schwindel, Migräne, Kopfschmerzen	Parästhesie
Gefäßerkrankungen		
	Erhöhter Blutdruck	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Akne, epidermale und dermale Beschwerden ²	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
		Spannungsgefühl in der Brust, Neoplasmen der Prostata
Untersuchungen		
	Anstieg des Hämatokrit, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins, erhöhter PSA-Wert	Erhöhter Testosteron-Serumspiegel
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Reaktionen an der Auftragsstelle ³		

- (1) Störungen der Glukose-Regulation schließen erhöhten Blutzucker, erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin und Diabetes Typ 2 ein.
- (2) Einschließlich Hyperkeratose, trockener Haut, Hautausschlag, papulösem Hautausschlag, Pruritus, Spannungsgefühl der Haut, Störung der Pigmentierung, Erythem (alle) und Erythem
- (3) Einschließlich Reizung der Auftragsstelle, Erythem an der Auftragsstelle, Ödem an der Auftragsstelle sowie Wärmegefühl an der Auftragsstelle.

(14,9 %). Die Mehrzahl dieser Reaktionen war mild und führte nicht zum Abbruch der Behandlung.

b. Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

Die oben stehende Tabelle listet Nebenwirkungen auf, die während einer offenen klinischen Studie der Phase III an 155 Männern mit Hypogonadismus und bis zu 120-tägiger Axiron-Behandlung, gemeldet wurden.

Häufigkeitseinteilung: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥1/1000 bis < 1/100).

Zusätzliche Nebenwirkungen, über die in der Literatur berichtet wurde und die mit einer Testosteron-Behandlung möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang stehen, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung von Axiron aus klinischen Prüfungen berichtet. Gegenmaßnahmen bei einer Überdosierung würden aus einem Abbruch der Axiron-Behandlung sowie angemessener zusätzlicher symptomatischer und unterstützender Therapie bestehen.

Zusätzliche Nebenwirkungen, über die in der Literatur berichtet wurde und die mit einer Testosteron-Behandlung möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang stehen:

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Änderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Serumkreatinin erhöht
Endokrine Erkrankungen	Verstärkte männliche Haarverteilung, Hirsutismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, anorganischen Phosphaten, Wasser) bei hoher Dosierung oder längerer Behandlung, Appetitzunahme, Ödeme
Psychiatrische Erkrankungen	Affektive Störungen, Nervosität, Feindseligkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Amnesie, Hyperästhesie, Riechstörung, Geschmacksstörung
Gefäßerkrankungen	Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks, Flushing, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Verschlechterung der Schlafapnoe, Dyspnoe
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	Pathologische Leberenzym- bzw. Leberfunktionswerte (einschließlich Bilirubin) ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall, Nesselsucht, Haarverfärbung, Hautreaktionen einschließlich Seborrhoe
Skelettmuskulatur-, Bindegewebserkrankungen	Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Prostatabeschwerden, Verschlechterung der BPH-Symptomatik, Beschwerden beim Wasserlassen, Harnwegsinfektionen, Harnwegsobstruktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Virilisierung bei Fötus, Säugling, Kind und Frauen, Schädigung des Fötus, Gynäkomastie/Mastodynie, empfindliche Brustwarzen, Libidoveränderungen, häufigere Erektionen, Unterdrückung der Spermatogenese kann bei hochdosiertem Testosteron beobachtet werden, Reduktion der Hodengröße/testikuläre Atropie, Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Überempfindlichkeitsreaktionen, Asthenie, Unwohlsein
Untersuchungen	Vermindertes HDL

(1) Andere selten beobachtete Nebenwirkungen, die mit Testosteron im Zusammenhang stehen, schließen Leberneoplasmen ein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene, ATC-Code: G03B A03
Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) als endogene Androgene, sind verantwortlich für das natürliche Wachstum und die Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane und für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Diese Wirkung schließt das Wachstum und den Reifeprozess der Prostata, der Samenbläschen, des Penis und des Hodens, die Entwicklung der Körperbehaarung im Gesicht, auf der Brust, unter den Achseln und am Schambein, Kehlkopfvergrößerung, Verdickung der Stimmbänder, Änderungen der Körpermuskulatur und die Verteilung des Körperfetts ein.

Eine nicht ausreichende Ausschüttung von Testosteron durch Hodenversagen, oder eine Erkrankung der Hypophyse oder einen Mangel des Gonadotropin-Freisetzungshormons (GnRH) oder einen Mangel des luteinisierenden Hormon-Freisetzungshor-

mons (LHRH) bei Männern führt zu Hypogonadismus und einem niedrigen Testosteron-Serumspiegel. Zu den mit einem niedrigen Testosteron-Serumspiegel assoziierten Symptomen zählen vermindertes sexuelles Verlangen mit oder ohne Erektile Dysfunktion, Abgeschlagenheit, Verlust an Muskelmasse, depressive Verstimmung und Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Ein Wiederherstellen des Testosteron-Normwertes kann im Laufe der Zeit zu einer Steigerung der Muskelmasse, der Stimmung, des sexuellen Verlangens, der Libido und der Sexualfunktion einschließlich sexueller Leistungsfähigkeit und der Anzahl spontaner Erektionen führen.

Während exogener Anwendung von Testosteron bei normalen Männern kann sich die Ausschüttung endogenen Testosterons möglicherweise aufgrund einer Feedbackhemmung des Hypophysenhormons LH (luteinisierendes Hormon) vermindern. Nach größeren Dosen exogener Androgene könnte die Spermatogenese auch durch eine Hemmung des Hypophysenhormons FSH (follikelstimulierendes Hormon) unterdrückt werden.

Die Anwendung von Androgenen verursacht eine Retention von Natrium, Stickstoff, Kalium, Phosphor und eine verminderte Ausscheidung von Kalzium im Urin. Es wurde berichtet, dass Androgene den Protein-Anabolismus erhöhen und den Protein-Katabolismus vermindern. Die Stickstoff-Bilanz wird nur dann verbessert, wenn eine ausreichende Aufnahme an Kalorien und Proteinen erfolgt. Es wurde berichtet, dass Androgene die Produktion roter Blutkörperchen aufgrund einer verstärkten Erythropoietin-Produktion stimuliert.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur verzichtete auf die Auflage zur Erhebung von Studiendaten mit Axiron beim Hypogonadismus des Mannes in jeder Untergruppe bei Kindern und Jugendlichen (siehe Informationen im Abschnitt 4.2 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Während der 120-tägigen Behandlungsperiode in der offenen Phase III Studie konnte die Axiron-Dosis auf Grundlage des Gesamt-Testosteron-Serumspiegels titriert werden. Am Ende dieser Behandlungsperiode wiesen 84 % der Männer Gesamt-Testosteron-Serumspiegel im Bereich des Normwerts eugonadaler junger Männer (300–1050 ng/dl) auf. Bei Patienten, die täglich mit einer Axiron-Dosis von 60 mg Testosteron (3 ml) behandelt wurden, lag der durchschnittliche (\pm SD) Tages-Testosteron-Serumspiegel ($C_{\text{Durchschnitt}}$) am Tag 15 bei 454 (\pm 221) ng/dl, die mittlere C_{max} war 743 (\pm 500) ng/dl und die mittlere C_{min} 257 (\pm 106) ng/dl. Die entsprechenden Konzentrationen am Tag 120 waren $C_{\text{Durchschnitt}}$ 506 (\pm 175) ng/dl, die mittlere C_{max} 839 (\pm 436) ng/dl und die mittlere C_{min} 288 (\pm 115) ng/dl.

Die Erfahrung in der Anwendung der maximalen Tagesdosis von 120 mg ist nur auf einen kleinen Anteil der Patienten in den klinischen Prüfungen (insgesamt 10 Patienten) beschränkt. Alle diese Patienten erreichten bei der 90 mg-Tagesdosis nicht den eugonadalen Zustand. Sieben der 10 Patienten erreichten anschließend den eugonadalen Zustand, als sie mit der 120 mg-Dosis behandelt wurden.

Absorption

Durch Axiron wird eine physiologische Menge Testosteron zugeführt. Dies führt zu einem zirkulierenden Testosteron-Serumspiegel, der sich dem Normwert eines gesunden Mannes annähert. Axiron setzt nach dem Auftragen in der Achselhöhle kontinuierlich über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden Testosteron frei. Die Aufnahme kann möglicherweise durch Waschen bis zu 6 Stunden nach der Anwendung beeinträchtigt sein. Unterschiede in der Aufnahme können, auch bei Verwendung eines Deodorants/Antitranspirants oder durch Rasur der Achselhöhle, beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Aufnahme in begrenztem Ausmaß kann durch die Übertragung bei Hautkontakt mit anderen Personen erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

In-vitro Studien mit Axiron zeigen, dass 97 % der angegebenen Dosis durch das Betätigen der Pumpe und des Applikators auf die Haut gelangt. Auf der Haut verdunstet Ethanol und 2-Propanol und hinterlassen dort das Testosteron und das Octisalat. Das Testosteron wird mit der Zeit systemisch in den Blutkreislauf abgegeben. Es wurden keine klinischen Studien zur Evaluierung des Zeitraums bis zum Erreichen eines *steady-state* durchgeführt. Im Allgemeinen wird angenommen, dass der *steady-state* Serumspiegel bei täglicher Anwendung innerhalb von zwei Wochen erreicht wird. Die Ergebnisse einer Phase-2-Studie zeigen eine dosisabhängige Wirkung, obwohl der Anstieg der Testosteron-Exposition nicht proportional mit dem Anstieg der Dosis erfolgt. Die Erfahrung mit der Anwendung von Axiron bei Nicht-Kauasiern ist beschränkt. Unterschiede in ihrer Testosteron-Bioverfügbarkeit können daher bei nicht-kaucasischen Patienten im Vergleich zu kaukasischen Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Verteilung

Das zirkulierende Testosteron wird hauptsächlich im Serum an das Geschlechtshormon-bindende Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Etwa 40 % des Testosterons im Plasma wird an SHBG gebunden, 2–3 % bleibt frei und der Rest wird an Albumin und andere Proteine gebunden. An Albumin gebundenes Testosteron trennt sich leicht und wird als biologisch aktiv eingestuft. Die Bindung zum SHBG ist jedoch stark. Der biologisch aktive Testosteron-Serumspiegel besteht aus ungebundenem Anteil und dem an Albumin gebundenen Anteil.

Metabolismus

In der Literatur werden erhebliche Unterschiede der Halbwertszeit von Testosteron im Serum berichtet, diese kann zwischen 10 und 100 Minuten betragen. Testosteron wird zu diversen 17-Keto-Steroiden auf zwei unterschiedlichen Wegen metabolisiert. Die aktiven Hauptmetaboliten des Testosterons sind das Estradiol und das Dihydrotestosteron (DHT).

Ausscheidung

Nach einer intramuskulären Anwendung werden etwa 90 % der Testosteron-Dosis über den Urin als Glucuronsäure- und Schwefelsäure-Konjugate des Testosterons und seiner Metabolite ausgeschieden; etwa 6 % einer Dosis werden über den Faeces ausgeschieden, hauptsächlich in nicht konjugierter Form. Die Inaktivierung des Testosterons findet hauptsächlich in der Leber statt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien in der Literatur zeigen keine weiteren als die bekannten Wirkungen, die anhand des Hormonprofils von Testosteron erklärt werden können.

Testosteron hat sich im *in vitro*-Reverse-Mutations-Testsystem (Ames-Test) oder in Hamsteroovarzellen als nicht mutagen gezeigt. In tierexperimentellen Studien wurde eine Beziehung zwischen der Behandlung mit Androgenen und der Entwicklung bestimmter maligner Tumore gefunden. Expe-

rimentelle 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 Tumore fördern. Eine Korrelation zwischen diesen Befunden und dem tatsächlichen Risiko für den Menschen wurde nicht nachgewiesen.

Fertilitätsstudien bei Nagern und Primaten zeigten, dass die Behandlung mit Testosteron die Fertilität aufgrund der unterdrückten Spermatogenese in Abhängigkeit von der Dosierung beeinträchtigen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Octisalat
Povidon K90
2-Propanol (Ph.Eur.) (Isopropanol)
Ethanol 96 %

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel ist entzündlich und ist von offenen Flammen und allen Zündquellen fernzuhalten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Polypropylenflasche mit einem flexiblen Innenbeutel aus Polyethylen mit einer 1,5 ml Dosierpumpe.

Der Applikator besteht aus einem Handstück aus Polypropylen mit einem opaken Silikon-Applikatorkopf sowie einer Kappe aus Polypropylen.

Jede Flasche enthält 110 ml Lösung, die mindestens 60 Hüben entspricht.

Packung mit einer Flasche und Mehrfachpackung mit 3 Flaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Wenn eine neue Flasche Axiron angebrochen wird, müssen die Patienten die Pumpe vorbereiten, indem sie drei Mal auf die Pumpe drücken, die austretende Flüssigkeit direkt im Waschbecken oder in der Toilette entsorgen und gründlich wegspülen.

Nach dem Vorbereiten müssen die Patienten die Pumpe einmal vollständig herunterdrücken (ein Hub), um 1,5 ml (30 mg Testosteron) des Arzneimittels in den Applikator zu dosieren.

Patienten müssen den Applikator senkrecht unter der Achselhöhle platzieren und gleichmäßig nach oben und unten in der Achselhöhle verstreichen. Falls die Lösung tropfen oder verlaufen sollte, kann sie mit dem Applikator aufgefangen und wieder verstrichen werden.

Nach dem Gebrauch sollte der Applikator unter fließendem Wasser ca. 15 Sekunden lang ausgespült und dann mit einem Papiertuch trocken gewischt werden. Der Applikator und die Kappe werden dann wieder auf die Flasche gesetzt und dort aufbewahrt. Weitere Anweisungen zur Anwendung des Applikators entnehmen Sie bitte der Gebrauchsanleitung.

Es sind keine besonderen Anforderungen bezüglich der Beseitigung von Axiron zu beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Str. 2-4
61352 Bad Homburg
Tel.: 06172/273 2222
Fax: 06172/273 2030

8. ZULASSUNGSNUMMER

84978.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt