

FERRING

ARZNEIMITTEL

TESTIM 50 mg Transdermales Gel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TESTIM 50 mg Transdermales Gel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Einzeldosisbehälter mit 5 g enthält 50 mg Testosteron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 5 g enthalten 0,25 g Propylenglycol. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Gel
Klares bis milchiges Gel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis von TESTIM ist 50 mg Testosteron (1 Tube)/pro Tag.

Eine Dosisanpassung muss sich am Serum-Testosteronspiegel oder dem Fortbestehen klinischer Anzeichen und Symptome, die mit einem Testosteronmangel in Zusammenhang stehen, orientieren. Um sicher zu stellen, dass der richtige Serum-Testosteronspiegel erreicht wird, muss etwa 7–14 Tage nach Beginn der Therapie der frühmorgendliche Serum-Testosteronspiegel vor Anwendung der nächsten Dosis bestimmt werden. Derzeit gibt es keine Normwerte für altersspezifische Testosteronspiegel. Als Normbereich für Serum-Testosteron bei jungen, eugonadalen Männern wird allgemein ungefähr 300–1.000 ng/dl (10,4–34,6 nmol/l) angesehen. Jedoch sollte bedacht werden, dass der physiologische Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter abnimmt. Wenn die Serum-Testosteron-Konzentration unter dem Normbereich liegt, kann die tägliche Testosteron-Dosis von 50 mg (eine Tube) auf 100 mg (zwei Tuben) einmal täglich erhöht werden. Die Dauer der Behandlung und die Häufigkeit der folgenden Testosteron-Messungen müssen vom Arzt bestimmt werden. Nicht virilisierte Patienten benötigen möglicherweise eine Behandlung mit einer Tube über einen längeren Zeitraum, bevor die Dosis nach Bedarf erhöht wird. Während der Behandlung muss die Dosis nach der anfänglichen Dosisanpassung möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt reduziert werden, wenn der Serum-Testosteronspiegel die Obergrenze des Normbereichs übersteigt. Wenn der morgendliche Serum-Testosteronspiegel während der Anwendung von 50 mg Testosteron (1 Tube) über dem Normbereich liegt, ist die Behandlung mit TESTIM abzubrechen. Wenn der Serum-Testosteronspiegel unterhalb der Normgrenze liegt, kann die Dosis erhöht werden, wobei 100 mg pro Tag nicht überschritten werden dürfen.

Da die Analysewerte in den verschiedenen Diagnoselabors variieren können, müssen alle Testosteron-Messungen vom gleichen Labor durchgeführt werden.

Frauen

TESTIM ist zur Anwendung bei Frauen nicht indiziert.

Kinder

TESTIM ist nicht für Kinder indiziert und wurde bei männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren nicht klinisch untersucht.

Art der Anwendung

Das Gel muss einmal täglich, jeweils ungefähr zur gleichen Zeit, auf die saubere, trockene und gesunde Haut der Schultern und/oder Oberarme aufgetragen werden. Das Gel sollte vorzugsweise morgens angewendet werden. Patienten, die sich morgens waschen, müssen TESTIM nach dem Waschen, Baden oder Duschen anwenden.

Zur Anwendung des Gels öffnen die Patienten eine Tube und drücken den gesamten Inhalt in eine Handfläche. Anschließend müssen sie das Gel sofort auf den Schultern und/oder Oberarmen verteilen. Das Gel muss sanft auf der Haut als dünne Schicht verteilt werden und anschließend solange in die Haut einmassiert werden, bis kein Gel mehr auf der Haut zurückbleibt. Patienten, denen eine Tagesdosis von 100 mg Testosteron verordnet wurde, wiederholen diesen Vorgang dann mit einer zweiten Tube TESTIM. Es empfiehlt sich, dass Patienten, die zwei Tuben Gel pro Tag benötigen, das Gel auf beiden Schultern (eine Tube pro Schulter) und/oder Oberarmen verteilen. Die Patienten müssen sich sofort nach der Anwendung von TESTIM die Hände gründlich mit Wasser und Seife waschen. Nach der Anwendung des Gels sollten die Patienten die Anwendungsstellen ein paar Minuten lang trocknen lassen und anschließend Kleidungsstücke anziehen, die die Anwendungsstellen vollständig bedecken.

Die Patienten müssen angewiesen werden, TESTIM nicht auf die Genitalien aufzutragen.

4.3 Gegenanzeigen

Androgene sind kontraindiziert bei Männern mit Mammakarzinom oder bekanntem oder vermutetem Prostatakarzinom.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, der aus Soja chemisch hergestellt wird, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Erstanwendung von Testosteron muss jeder Patient gründlich untersucht werden, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Sorgfältige und regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Brust und der Prostata gemäß der empfohlenen Methoden (digitale, rektale Untersuchung und Bestimmung des Serum-PSA) müssen bei Patienten, die mit Testosteron behandelt werden, mindestens einmal jährlich, bei älteren Patienten und Risiko-Patienten (Patienten mit klinischer

oder familiärer Prädisposition) mindestens zweimal jährlich durchgeführt werden.

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

Bei Patienten mit skeletalen Metastasen ist wegen des Risikos einer sich durch die Androgentherapie entwickelnden Hyperkalzämie/Hyperkalzurie Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten muss der Serum-Calcium-Spiegel regelmäßig bestimmt werden.

Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken, TESTIM sollte daher bei Männern mit arterieller Hypertonie mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die an einer schweren Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herzerkrankung leiden, kann die Therapie mit Testosteron ernsthafte Komplikationen verursachen, charakterisiert durch Ödeme, die mit oder ohne kongestive/r Herzinsuffizienz einhergehen können. In diesem Fall muss die Therapie sofort abgebrochen werden.

Testosteron soll mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie und Migräne angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können.

Es gibt Veröffentlichungen über ein erhöhtes Risiko für Schlafapnoe bei Patienten, die wegen Hypogonadismus mit Testosteron-Estern behandelt wurden, speziell in Fällen mit Risikofaktoren wie Adipositas oder chronischen Atemwegserkrankungen.

Eine verbesserte Insulin-Empfindlichkeit kann bei Patienten auftreten, die mit Androgenen behandelt werden und dadurch eine normale Testosteron-Konzentration im Plasma erreicht haben.

Bestimmte klinische Symptome wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, verlängerte oder häufige Erektionen können auf eine übermäßige Androgenexposition hindeuten, die eine Dosisanpassung erforderlich macht.

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

Bei Patienten unter Androgen-Langzeittherapie sollen auch die folgenden Laborparameter regelmäßig überprüft werden: Hämoglobin, Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil.

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.

TESTIM darf nicht zur Behandlung von nicht-spezifischen Symptomen, die das Vorliegen von Hypogonadismus nahe legen, angewendet werden, wenn ein Testosteronmangel nicht nachgewiesen wurde und andere Ätiologien für die Symptome nicht ausgeschlossen wurden. Ein Testosteronmangel muss klar anhand klinischer

TESTIM 50 mg Transdermales Gel

FERRING

ARZNEIMITTEL

Merkmale aufgezeigt und durch zwei unabhängige Bestimmungen von Testosteron im Blut bestätigt worden sein, bevor mit einer Testosteronersatztherapie, wie z.B. einer Behandlung mit TESTIM, begonnen wird.

TESTIM stellt keine Behandlung für männliche Infertilität oder sexuelle Dysfunktion/Impotenz bei Patienten ohne nachgewiesenen Testosteronmangel dar. Zur Wiederherstellung der Fertilität bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus sind zusätzlich zu einer Behandlung mit TESTIM weitere therapeutische Maßnahmen erforderlich.

Sportler, die wegen primärem oder sekundärem männlichen Hypogonadismus eine Testosteronersatztherapie erhalten, müssen darauf hingewiesen werden, dass dieses Arzneimittel einen arzneilich wirksamen Bestandteil enthält, der bei einer Dopingkontrolle ein positives Ergebnis verursachen kann. Androgene sind nicht geeignet zum Muskelaufbau bei gesunden Personen oder zur Steigerung der physischen Leistungsfähigkeit.

TESTIM darf aufgrund der möglichen virilisierenden Wirkung nicht bei Frauen angewendet werden.

Da die Testosteronaufnahme durch Waschen nach der Anwendung von TESTIM vermindert wird, sind die Patienten anzuweisen, sich wenigstens 6 Stunden nach der Anwendung von TESTIM nicht zu waschen oder zu duschen. Wäscht sich der Patient in einem Zeitraum von bis zu sechs Stunden nach Anwendung des Gels, so kann die Aufnahme von Testosteron vermindert sein.

Der Tubeninhalt ist leicht entzündlich.

Übertragungsgefahr

Wenn keine Vorkehrungen getroffen werden, kann das Testosteron-Gel durch engen Haut-zu-Haut-Kontakt auf andere Personen übertragen werden mit der Folge eines erhöhten Serum-Testosteronspiegels und möglicher unerwünschter Wirkungen (z.B. Wachstum von Gesichts- und/oder Körperbehaarung, Akne, Absinken der Stimmlage, Störungen des Menstruationszyklus) bei wiederholtem Kontakt (unbeabsichtigte Androgenisierung).

Der Arzt muss den Patienten sorgfältig über das Risiko der Testosteronübertragung und über Sicherheitsmaßnahmen informieren (siehe unten). TESTIM sollte Patienten, bei denen ein erhebliches Risiko einer Nichtbeachtung der Sicherheitsmaßnahmen zu erwarten ist (z.B. schwerer Alkoholismus, Drogenmissbrauch, schwere psychische Störungen), nicht verschrieben werden.

Die Übertragung wird durch das Tragen von Kleidung über der Anwendungsstelle oder durch Duschen vor einem Körperkontakt vermieden.

Zusammenfassend werden die folgenden Vorsichtsmaßnahmen empfohlen:

Für den Patienten:

- Gründliches Händewaschen mit Seife und Wasser nach der Anwendung des Gels.

- Tragen von Kleidung über der Anwendungsstelle, sobald das Gel getrocknet ist.
- Duschen vor Situationen, in denen ein Körperkontakt vorhersehbar ist.

Für Personen, die nicht mit TESTIM behandelt wurden:

- Im Falle eines Kontaktes mit einer Anwendungsstelle, die nicht gewaschen wurde oder nicht mit Kleidung bedeckt ist, ist der Hautbereich, auf den Testosteron übertragen worden sein könnte, so bald wie möglich mit Seife und Wasser zu waschen.
- Das Auftreten von Anzeichen einer übermäßigen Androgenexposition wie Akne oder Haarveränderungen ist einem Arzt mitzuteilen.

Um die Sicherheit der Partnerin/des Partners zu gewährleisten, muss der Patient angewiesen werden, ein langes Zeitintervall zwischen der Anwendung von TESTIM und dem Geschlechtsverkehr einzuhalten, während des Körperkontakts ein T-Shirt, das die Anwendungsstelle bedeckt, zu tragen oder vor dem Geschlechtsverkehr zu duschen.

Des Weiteren ist es empfehlenswert, während des Kontakts mit Kindern ein T-Shirt, das die Anwendungsstelle bedeckt, zu tragen, um das Risiko einer Kontamination der Kinderhaut zu vermeiden.

Schwangere müssen jeden Kontakt mit der Anwendungsstelle von TESTIM vermeiden. Im Fall einer Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient verstärkt auf die Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen achten (siehe Abschnitt 4.6).

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit mit der Anwendung von TESTIM 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.

TESTIM enthält Propylenglycol, das Hautreizungen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Androgene zusammen mit Antikoagulantien verwendet werden, kann sich die gerinnungshemmende Wirkung verstärken. Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, müssen daher sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Aufnahme oder Beendigung der Androgen-Therapie.

Die gleichzeitige Anwendung von Testosteron mit ACTH oder Kortikosteroiden kann die Bildung von Ödemen begünstigen. Daher sollten diese Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Herz- oder Lebererkrankung.

Wechselwirkungen bei Labortests:

Androgene können die Spiegel des Thyroxin-bindenden Globulins vermindern, was zu einem geringeren Gesamt-T4-Serumspiegel und verstärkter Bindung von T3 und T4 an die Testesine führen kann. Die Spiegel des freien Schilddrüsenhormons bleiben jedoch unverändert, und es gibt keinen kli-

nischen Beweis für eine Schilddrüsenfunktionsstörung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

TESTIM ist für Frauen nicht indiziert und darf von schwangeren oder stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Testosteron kann eine virilisierende Wirkung auf den weiblichen Fetus haben. Schwangere sollten den Hautkontakt mit den Stellen vermeiden, auf die TESTIM aufgetragen wurde.

Falls ungewaschene oder unbekleidete Haut, auf die TESTIM aufgetragen wurde, in direkten Kontakt mit der Haut einer Schwangeren kommt, muss die ganze Kontaktstelle bei der Schwangeren sofort 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

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In plazebokontrollierten Doppelblindstudien waren bei mit TESTIM behandelten Patienten die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Erytheme an der Anwendungsstelle und erhöhtes PSA; beide traten bei etwa 4 % der Patienten auf.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die kumulativen Erkenntnisse zur Sicherheit von TESTIM basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien der Phasen I-III und Erfahrungen nach Markteinführung.

Die auf Seite 3 tabellarisch gelisteten Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien mit TESTIM und/oder nach Markteinführung beobachtet.

Die Patienten sollen angewiesen werden, folgende Symptome einem Arzt mitzuteilen: Zu häufige oder anhaltende Erektion des Penis, Veränderungen der Hautfarbe, Schwellung der Fußknöchel oder unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Atembeschwerden, auch während des Schlafes.

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

FERRING

ARZNEIMITTEL

TESTIM 50 mg Transdermales Gel

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						Nausea
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Anwendungsstelle (einschließlich Erytheme, Hautausschlag und Pruritus)	periphere Ödeme			
Leber- und Gallenerkrankungen						Gelbsucht und abnorme Leberfunktionstests
Untersuchungen		erhöhtes PSA, Anstieg des Hämatokrit, Anstieg des Hämoglobins, Anstieg der Erythrozyten				veränderte Blutfett-Spiegel, Reduktion des HDL-Cholesterins und Gewichtszunahme
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						Störungen des Elektrolythaushalts (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten und Wasser)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						Muskelkrämpfe
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Prostatakrebs
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen				generalisierte Parästhesie
Psychiatrische Erkrankungen						verminderte Libido, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie (kann sich bei Patienten, die wegen Hypogonadismus mit Testosteron behandelt werden, entwickeln und bestehen bleiben)		Azoospermie	Häufigkeit der Erektionen erhöht; Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen zu anhaltenden, schmerzhaften Erektionen (Priapismus) und Prostata-Veränderungen führen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Pruritus			verschiedene Hautreaktionen inklusive Hirsutismus, Alopezie und Seborrhoe
Gefäßerkrankungen		Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie	Hitzewallungen/ Erröten			Hypertension

*Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Datenlage nicht abschätzbar, Großteil aus Berichten nach Markteinführung und Klasseneffekte von Testosteron

TESTIM 50 mg Transdermales Gel

FERRING

ARZNEIMITTEL

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte zur Überdosierung beinhalteten Dosen von bis zu 150 mg TESTIM. Es wurde von diesen Spontanfällen ausgehend keine dosislimitierte Toxizität berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene.

ATC-Code: G03B A03.

Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT) sind endogene Androgene und für das normale Wachstum und die normale Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane sowie für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Dazu gehören das Wachstum und die Entwicklung von Prostata, Samenbläschen, Penis und Skrotum; die Entwicklung der männlichen Behaarung in Gesicht, Brust, Achselhöhlen und Pubes; die Vergrößerung des Kehlkopfs, die Verdickung der Stimmbänder, Veränderungen der Körpermuskulatur und der Fettverteilung.

Eine unzureichende Testosteron-Ausschüttung aufgrund von testikulären Versagens, Hypophysenveränderungen oder Gonadotropin- oder LHRH- (luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon) Mangel führt zu männlichem Hypogonadismus und einer niedrigen Serum-Testosteron-Konzentration. Zu den mit einem niedrigen Testosteronspiegel zusammenhängenden Symptomen gehören verminderter Geschlechtstrieb mit oder ohne Impotenz, Müdigkeit, Verlust an Muskelmasse, depressive Verstimmung und Regression der sekundären Geschlechtsmerkmale. Durch die Wiederherstellung eines normalen Testosteronspiegels kann mit der Zeit eine Zunahme der Muskelmasse, eine Verbesserung der Stimmung, des Geschlechtstriebes, der Libido und der Sexualfunktion einschließlich der sexuellen Leistungsfähigkeit und der Anzahl spontaner Erektionen erzielt werden.

Während der exogenen Anwendung von Testosteron bei gesunden Männern kann die Freisetzung von endogenem Testosteron durch Feedback-Hemmung von luteinisierendem Hormon (LH) vermindert werden. Bei hohen Dosen von exogenen Androgenen kann die Spermatogenese auch durch Hemmung des hypophysären follikelstimulierenden Hormons (FSH) unterdrückt werden.

Die Anwendung von Androgenen führt zur Retention von Natrium, Stickstoff, Kalium, Phosphor und zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin. Es wurde berichtet, dass Androgene den Protein-Anabolismus steigern und den Protein-Katabolismus vermindern. Das Stickstoffgleichge-

wicht wird nur verbessert, wenn genügend Kalorien und Protein aufgenommen werden. Es wurde berichtet, dass Androgene durch Erhöhung der Produktion von Erythropoetin die Erythrozyten-Produktion stimulieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

TESTIM trocknet sehr schnell, nachdem es auf die Hautoberfläche aufgetragen wurde. Die Haut fungiert als Reservoir für die anhaltende Abgabe von Testosteron in den Blutkreislauf.

Bei einer einmal täglichen Anwendung von 50 mg oder 100 mg TESTIM bei Männern mit einem frühmorgendlichen Serum-Testosteronspiegel von ≤ 300 ng/dl haben Messungen 30, 60 und 90 Tage nach Behandlungsbeginn bestätigt, dass die Serum-Testosteron-Konzentration im Allgemeinen innerhalb des Normbereichs liegt.

Resorption

Nach täglicher Anwendung von 50 mg TESTIM bei hypogonadalen Männern betrug C_{avg} 365 ± 187 ng/dl ($12,7 \pm 6,5$ nmol/l), C_{max} 538 ± 371 ng/dl ($18,7 \pm 12,9$ nmol/l) und C_{min} 223 ± 126 ng/dl ($7,7 \pm 4,4$ nmol/l), gemessen im Fließgleichgewicht (steady state). Die entsprechenden Konzentrationen nach täglicher Anwendung von 100 mg TESTIM waren C_{avg} 612 ± 286 ng/dl ($21,3 \pm 9,9$ nmol/l), C_{max} 897 ± 566 ng/dl ($31,1 \pm 19,6$ nmol/l) und C_{min} 394 ± 189 ng/dl ($13,7 \pm 6,6$ nmol/l). Der steady state wird nach 7 Tagen erreicht. Da der Zeitverlauf in den klinischen Studien nicht untersucht wurde, könnte der steady state auch eher erreicht werden.

Bei jungen, eugonadalen Männern liegen die normalen Serum-Testosteronspiegel im Bereich von 300–1.000 ng/dl (10,4–34,6 nmol/l).

Die Messung des Serum-Testosteronspiegels kann abhängig vom Labor und der verwendeten Untersuchungsmethode schwanken (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung:

Zirkulierendes Testosteron ist im Serum hauptsächlich an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Die Albumin-gebundene Fraktion von Testosteron dissoziiert leicht von Albumin und ist vermutlich bioaktiv. Der an SHBG gebundene Teil des Testosterons wird nicht als biologisch aktiv angesehen. Etwa 40 % des Testosterons im Plasma sind an SHBG gebunden, 2 % bleiben ungebunden (frei) und der Rest ist an Albumin und andere Proteine gebunden.

Biotransformation:

Wie in der Literatur berichtet, gibt es in der Halbwertszeit von Testosteron erhebliche Schwankungen, die von zehn bis 100 Minuten reichen.

Testosteron wird über zwei unterschiedliche Wege zu verschiedenen 17-Keto-Steroiden metabolisiert. Die hauptsächlichen aktiven Metaboliten von Testosteron sind Östradiol und Dihydrotestosteron (DHT). Testosteron wird durch die Steroid-5- α -Reduktase in Haut, Leber und männlichem Urogenitaltrakt zu DHT metabolisiert. DHT

bindet stärker an SHBG als Testosteron. In vielen Geweben ist die Aktivität von Testosteron von dessen Reduktion zu DHT abhängig, das an Cytosol-Rezeptorproteine bindet. Der Steroid-Rezeptorkomplex wird zum Zellkern transportiert, wo er die Transkription und die mit der Androgenwirkung zusammenhängenden zellulären Veränderungen auslöst. In reproduktiven Geweben wird DHT weiter zu 3- α - und 3- β -Androstenediol metabolisiert.

Die Inaktivierung von Testosteron erfolgt primär in der Leber.

Die DHT-Konzentration stieg während der Behandlung mit TESTIM. Nach 90 Tagen Behandlung blieb die durchschnittliche DHT-Konzentration bei mit TESTIM behandelten Personen innerhalb des Normbereichs.

Elimination:

Etwa 90 % von intramuskulär verabreichtem Testosteron werden über den Urin als Glucuron- und Schwefelsäurekonjugate von Testosteron und dessen Metaboliten ausgeschieden; etwa 6 % einer Dosis werden überwiegend in unkonjugierter Form über den Kot ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen:

Unabhängig von Alter oder Ursache des Hypogonadismus zeigten Patienten, die mit TESTIM 50 mg Gel behandelt wurden, im Fließgleichgewicht keine Unterschiede in Bezug auf die Testosteronkonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien ergaben keine anderen Wirkungen, als jene die durch das Hormonprofil von TESTIM erklärt werden können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol 96 %, Carbomer 980, Carbomer-Copolymer, Propylenglycol, Glycerol, Macrogol 1000, Trometamol, Oxacyclohexadecan-2-on, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Dieses Arzneimittel ist leicht entzündlich und sollte vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

TESTIM ist in Einzeldosis-Aluminiumtuben mit einer Epoxyphenol-Innenbeschichtung und Schraubverschluss erhältlich. Jede Tube enthält 5 g Gel. Die Tuben sind in Faltschachteln mit jeweils 7 (unverkäufliches Muster), 14, 30 oder 90 Tuben verpackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

FERRING

ARZNEIMITTEL

TESTIM 50 mg Transdermales Gel**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ferring Arzneimittel GmbH
Fabrikstraße 7
24103 Kiel
Tel.: 0431/5852-0
Fax: 0431/5852-74

8. ZULASSUNGSNUMMER

59857.00.00

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

10.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden
Sie sich bitte an folgende E-Mail-Adresse:
info-service@ferring.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt