

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ANDROTOP® GEL 50 mg

Gel im Beutel

Testosteron

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein 5 g-Beutel enthält 50 mg Testosteron.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Gel im Beutel

Transparentes bzw. leicht opalisierendes, farbloses Gel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Anwendung auf der Haut.

Erwachsene und ältere Männer

Die empfohlene Dosis beträgt 5 g Gel (entsprechend 50 mg Testosteron). Das Gel wird einmal pro Tag ungefähr zur gleichen Tageszeit, vorzugsweise morgens, aufgetragen. Die tägliche Dosis soll vom Arzt je nach Ansprechen auf die Behandlung unter Berücksichtigung klinischer und labordiagnostischer Kriterien individuell angepasst werden. Die Tagesdosis darf 10 g Gel nicht überschreiten. Die Dosisanpassung sollte in Schritten von 2,5 g Gel erfolgen.

Die Anwendung soll vom Patienten selbst auf die saubere, trockene und gesunde Haut beider Schultern oder beider Arme oder des Bauches erfolgen.

Nach Öffnen des Beutels muss der gesamte Inhalt ausgedrückt und sofort auf die Haut aufgetragen werden. Das Gel muss in einer dünnen Schicht leicht auf die Haut aufgebracht werden. Es braucht nicht in die Haut eingerieben zu werden. Vor dem Anziehen sollte man das Gel mindestens 3 bis 5 Minuten trocknen lassen. Nach der Anwendung müssen die Hände mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Androtop® Gel darf nicht auf die Genitalien aufgetragen werden, da der hohe Alkoholgehalt lokale Reizungen verursachen kann.

Ungefähr am 2. Tag der Behandlung mit Androtop® Gel erreichen die Testosteron-Plasmaspiegel ein Fließgleichgewicht (Steady-State). Um die Testosteron-Dosis anzupassen, muss der Testosteron-Serumspiegel ab dem 3. Tag nach Behandlungsbeginn morgens vor der Anwendung gemessen werden (eine Woche ist angemessen). Wenn die Testosteronkonzentration im Plasma den gewünschten Wert übersteigt, sollte die Dosis reduziert werden. Ist die Testosteronkonzentration niedrig, kann die Dosis

erhöht werden, ohne jedoch 10 g Gel pro Tag zu überschreiten.

Kinder

Androtop® Gel ist bei Kindern nicht indiziert und ist nicht in klinischen Studien bei männlichen Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht worden.

4.3 Gegenanzeigen

Androtop® Gel ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom oder Brustkrebs bzw. bei Verdacht auf diese Erkrankungen,
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Testosteron oder einen der sonstigen Bestandteile des Gels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Androtop® Gel darf nur bei einem nachgewiesenen (hyper- und hypogonadotropen) Hypogonadismus und nach Ausschluss anderer Ursachen, die der Symptomatik zugrunde liegen können, angewendet werden. Der Testosteronmangel muss eindeutig durch klinische Symptome (Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Veränderung der Körperzusammensetzung, Asthenie, Abnahme der Libido, erektile Dysfunktion usw.) nachgewiesen und durch 2 getrennte Bestimmungen des Testosteron-Serumspiegels bestätigt werden. Bisher liegt kein Konsens über altersspezifische Testosteron-Referenzwerte vor. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass der Testosteron-Serumspiegel physiologisch mit zunehmendem Alter absinkt.

Aufgrund der Variabilität von Laborwerten sollten alle Testosteronmessungen im gleichen Labor durchgeführt werden.

Androtop® Gel ist nicht zur Behandlung der männlichen Sterilität oder der Impotenz bestimmt.

Alle Patienten müssen vor Beginn der Testosteron-Behandlung gründlich untersucht werden, um das Risiko eines vorbestehenden Prostatakarzinoms auszuschließen. Während der Testosterontherapie müssen mindestens einmal pro Jahr, bei älteren und Risikopatienten (mit klinisch oder familiär bedingten Risikofaktoren) zweimal pro Jahr, sorgfältige und regelmäßige Kontrollen der Prostata und der Brust mit den gegenwärtig etablierten Methoden (digitale rektale Untersuchung und Überprüfung des PSA-Serumspiegels) durchgeführt werden.

Androgene können die Entwicklung eines subklinischen Prostatakrebses und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen.

Androtop® Gel sollte bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie (und damit verbundener Hyperkalziurie) besteht, nur mit Vorsicht angewandt werden. Es wird empfohlen, bei diesen Patienten regelmäßigen Kalziumspiegel im Serum zu kontrollieren.

Bei Patienten, die an schweren Herz-, Leber- und Nierenerkrankungen leiden, kann die Behandlung mit Androtop® Gel zu ernsthaften Komplikationen in Form von Ödemen führen, die mit einer dekompensierten Herz-

insuffizienz einhergehen können. In diesem Fall ist ein sofortiger Abbruch der Behandlung erforderlich. Eine zusätzliche Behandlung mit Diuretika kann angezeigt sein.

Androtop® Gel sollte bei Patienten mit ischämischen Herzkrankheiten mit Vorsicht angewendet werden.

Testosteron kann einen Blutdruckanstieg bewirken, Androtop® Gel sollte daher bei Bluthochdruckpatienten mit Vorsicht angewandt werden.

Bei Patienten unter Androgen-Langzeittherapie sollen außer labormedizinischen Untersuchungen der Testosteronkonzentration auch regelmäßig folgende Laborparameter überprüft werden: Hämoglobin, Hämatokrit (um eine Polyzythämie zu erkennen), Leberfunktionstests und Bestimmung des Lipidprofils.

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

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

Bei Patienten, deren Testosteron-Serumspiegel sich nach der Substitutionstherapie normalisieren, kann eine verbesserte Insulinempfindlichkeit auftreten.

Bestimmte klinische Symptome wie Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, übermäßig lange oder häufige Erektionen können auf eine zu intensive Androgenisierung hinweisen und erfordern eine Dosisanpassung.

Wenn der Patient eine schwere Reaktion an der behandelten Hautfläche entwickelt, sollte die Therapie überprüft und, wenn nötig, abgebrochen werden.

Sportler sollten darauf hingewiesen werden, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff (Testosteron) enthält, der bei Dopingkontrollen eine positive Reaktion hervorrufen kann.

Androtop® Gel ist, aufgrund der möglichen virilisierenden Wirkung, von Frauen nicht anzuwenden.

Potentielle Testosteron-Übertragung

Wenn keine Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, kann Testosterongel durch engen Hautkontakt auf andere Personen übertragen werden und nach wiederholtem Kontakt bei diesen Personen zu erhöhten Testosteronkonzentrationen im Serum sowie zu Nebenwirkungen (unbeabsichtigte Androgenisierung) führen (z. B. verstärkte Gesichtshaarung, tiefere Stimme, Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus).

Der Arzt sollte den Patienten sorgfältig über das Risiko der Testosteron-Übertragung und über entsprechende Sicherheitsanweisungen informieren (siehe unten). Androtop® Gel sollte Patienten, bei denen ein großes Risiko der Nichteinhaltung der Sicherheitsvorschriften besteht (z. B. starker

Alkoholismus, Drogenmissbrauch, schwere psychiatrische Störungen), nicht verschrieben werden.

Durch Kleidung, die die behandelte Hautfläche abdeckt, oder durch Duschen vor dem Kontakt kann die Übertragung vermieden werden.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen werden daher empfohlen:

Für den Patienten:

- Händewaschen mit Wasser und Seife nach Anwendung des Gels,
- Bedecken der behandelten Hautfläche mit Kleidung nach dem Trocknen des Gels,
- Duschen vor jeder Gelegenheit, bei der ein entsprechender Hautkontakt zu erwarten ist.

Für nicht mit Androtop® Gel behandelte Kontaktpersonen:

- im Falle des Kontakts mit einer nicht gewaschenen oder nicht mit Kleidung bedeckten Anwendungsfläche 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 Androgenexposition wie Akne oder Veränderungen der Körperbehaarung zu informieren.

Die Ergebnisse aus *in vitro*-Studien zur Resorption von Testosteron aus Androtop® Gel lassen es ratsam erscheinen, einen Zeitraum von mindestens 6 Stunden zwischen der Anwendung des Gels und dem Baden oder Duschen einzuhalten. Sollte jedoch gelegentlich 1 bis 6 Stunden nach dem Auftragen des Gels geduscht oder gebadet werden, dürfte dies die Behandlung nicht merklich beeinflussen.

Um die Sicherheit der Partnerin zu gewährleisten, empfiehlt es sich zum Beispiel, eine längere Zeitspanne zwischen der Anwendung von Androtop® Gel und dem Geschlechtsverkehr einzuhalten, während des Kontakts ein T-Shirt zu tragen, das die Anwendungsfläche bedeckt, oder vor dem Geschlechtsverkehr zu duschen.

Darüber hinaus empfiehlt es sich, beim Kontakt mit Kindern ein T-Shirt zu tragen, das die Auftragsfläche abdeckt, um das Risiko einer Kontamination der Haut des Kindes zu vermeiden.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit den mit Androtop® Gel behandelten Anwendungsflächen vermeiden. Bei Schwangerschaft der Partnerin muss der Patient die oben aufgeführten Vorsichtsmaßnahmen besonders sorgfältig beachten (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien:
Änderung der gerinnungshemmenden Wirkung (verstärkte Wirkung der oralen Antikoagulantien durch Änderung der Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber und

Systemorganklasse	Häufige Nebenwirkungen (≥1/100, <1/10)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Prostatabeschwerden
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gynäkomastie, Mastodynie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen
Gefäßerkrankungen	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Diarrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall, Nesselsucht

kompetitive Hemmung der Plasmaproteinbindung):

Eine verstärkte Überwachung der Prothrombinzeit und eine häufigere INR-Bestimmung werden empfohlen. Bei Patienten, die orale Antikoagulantien erhalten, ist eine regelmäßige Überwachung erforderlich, insbesondere zu Beginn und nach Ende der Androgen-Behandlung.

ACTH und Corticosteroide:

Die gleichzeitige Gabe von Testosteron mit ACTH oder Corticosteroiden kann das Ödemrisiko erhöhen. Infolgedessen müssen diese Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit Herz-, Nieren- oder Leberleiden.

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 Schwangerschaft und Stillzeit

Androtop® Gel ist nur zur Anwendung bei Männern bestimmt.

Androtop® Gel ist nicht indiziert bei schwangeren oder stillenden Frauen. An Frauen wurden keine klinischen Studien mit diesem Arzneimittel durchgeführt.

Schwangere Frauen müssen jeden Kontakt mit Hautflächen vermeiden, auf die Androtop® Gel aufgetragen wurde (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Dieses Arzneimittel kann schädliche virilisierende Wirkungen auf den Fötus haben. Die mit den Anwendungsflächen des Gels in Kontakt gekommenen Hautpartien müssen so schnell 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 Fä-

higkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der empfohlenen Dosis von 5 g Gel pro Tag werden als häufigste Nebenwirkungen Hautreaktionen beobachtet (10 %): Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Akne, trockene Haut.

Die Nebenwirkungen, die bei 1 – < 10 % der mit Androtop® Gel in kontrollierten klinischen Studien behandelten Patienten auftraten, sind in oben stehender Tabelle aufgelistet.

Bei Patienten, die wegen eines Hypogonadismus behandelt werden, entwickelt sich häufig eine Gynäkomastie, die persistieren kann.

Andere bekannte Nebenwirkungen, die in der Literatur nach oraler Gabe oder parenteraler Anwendung von Testosteron beschrieben sind, sind in der Tabelle auf Seite 3 zusammengefasst.

Eine weitere selten auftretende Nebenwirkung bei Verwendung von stark überhöhten Dosen Testosteron ist das Auftreten von Neoplasien in der Leber.

Aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen und trockene Haut hervorrufen.

4.9 Überdosierung

In der Literatur wurde nur von einem einzigen Fall einer akuten Testosteron-Überdosierung nach Injektion berichtet. Dabei handelte es sich um einen zerebrovaskulären Insult bei einem Patienten mit hoher Testosteronkonzentration im Plasma von 114 ng/ml (395 nmol/l). Es ist ausgesprochen unwahrscheinlich, dass die transdermale Behandlung derartige Testosteron-Konzentrationen im Plasma hervorrufen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Androgene
ATC Code: G03B A03

Organsystem	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Kalzium, anorganischen Phosphaten und Wasser) bei längerer Behandlung und/oder hoher Dosierung
Skelettmuskulatur	Muskelkrämpfe
Nervensystem	Nervosität, Depression, Feindseligkeit
Atemwegssystem	Schlafapnoe
Leber- und Galleerkrankungen	Sehr selten Gelbsucht und Veränderung von Leberfunktionstests
Haut und Unterhautzellgewebe	Verschiedene Hautreaktionen einschließlich Akne, Seborrhoea und Haarausfall
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Libidoveränderungen, häufigere Erektionen. Eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron unterdrückt oder verringert reversibel die Spermatogenese und führt dadurch zu einer Verkleinerung der Hoden. Eine Testosteron-Ersatztherapie bei Hypogonadismus kann in Einzelfällen zu lang anhaltenden, schmerzhaften Dauererektionen (Priapismus), Prostataanomalien, Prostatakarzinom* und Harnverhalten führen.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Eine langfristige Therapie oder eine Therapie mit hohen Dosen Testosteron kann gelegentlich zu Wasserretention und Ödemen führen. Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten.

* Es liegen keine in sich schlüssigen Daten über das Auftreten eines Prostatakarzinoms in Verbindung mit einer Testosteronbehandlung vor.

Die überwiegend von den Hoden synthetisierten natürlichen Androgene, vor allem Testosteron und der Hauptmetabolit Dihydrotestosteron (DHT), sind verantwortlich für die Entwicklung der äußeren und inneren Sexualorgane und für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Entwicklung der Körperbehaarung, Stimmbruch, Auftreten der Libido), für die Förderung der Proteinsynthese, Entwicklung der Skelettmuskulatur und die Verteilung des Körperfetts sowie für die Reduktion der renalen Ausscheidung von Stickstoff, Natrium, Kalium, Chlorid, Phosphat und Wasser.

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

In einigen Zielorganen tritt die Wirkung des Testosterons erst nach peripherer Umwandlung in Estradiol auf, das sich dann mit den Estrogenrezeptoren in den Zielzellkernen verbindet, z. B. in den Hypophysen-, Fett-, Gehirn- und Knochenzellen sowie in den Leydig-Zellen der Hoden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die perkutane Resorption von Testosteron beträgt ca. 9 % bis 14 % der aufgetragenen Dosis.

Nach perkutaner Resorption wird Testosteron in relativ konstanten Mengen über 24 Stunden in den systemischen Kreislauf abgegeben.

Die Testosteron-Konzentration im Serum steigt bereits in der ersten Stunde nach dem Auftragen an und erreicht am 2. Anwendungstag einen Steady-State. Die tägliche Schwankungsbreite der Testosteron-Konzentration entspricht danach den Veränderungen der endogenen Testosteronspiegel, die im Rahmen des zirkadianen Rhythmus beobachtet werden. Durch perkutane An-

wendung werden somit Spitzenkonzentrationen im Blut vermieden, wie sie nach Injektion beobachtet werden. Im Gegensatz zur oralen Androgentherapie werden keine Steroidkonzentrationen in der Leber induziert, die oberhalb physiologischer Werte liegen.

Die Anwendung von 5 g Androtop® Gel hat einen durchschnittlichen Anstieg der Testosteronkonzentration von ca. 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) im Plasma zur Folge.

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

Die aktiven Hauptmetaboliten des Testosterons sind das Dihydrotestosteron (DHT) und das Estradiol.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Testosteron erwies sich im in vitro Reverse-Mutation-Testsystem (Ames-Tests) oder in Hamsteroovazellen als nicht mutagen. In tierexperimentellen Studien wurde eine Beziehung zwischen der Behandlung mit Androgenen und der Entwicklung bestimmter maligner Tumore gefunden. Experimentelle Daten mit Ratten zeigten eine erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen nach Behandlung mit Testosteron.

Es ist bekannt, dass Sexualhormone die Entwicklung bestimmter, durch bekannte Kanzerogene induzierte Tumore fördern. Eine Korrelation zwischen diesen Befunden und dem tatsächlichen Risiko für den Menschen wurde nicht nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carbomer 980, Isopropylmyristat (Ph. Eur.), Ethanol 96 %, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 g Gel im Beutel (PET/Aluminium/LDPE).

Originalpackungen:

- 30 Beutel
- 90 (3 x 30) Beutel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
3, rue du Bourg l'Abbé
75003 PARIS
Frankreich

Mitvertrieb:

DR. KADE/BESINS
Pharma GmbH
Rigistraße 2
12277 Berlin
Tel.: (030) 720 82-0
Fax: (030) 720 82-200
E-Mail: info@kade.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

54561.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25.09.2002/13.07.2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin