

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICAMENTOS

ANDROGEL 50 mg, gel in plic

2. COMPOZITIA CALITATIVA SI CANTITATIVA

Un plic de 5 g contine 50 mg testosteron.

Pentru excipienti, a se vedea sectiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel in plic.

Androgel este un gel transparent sau slab opalescent, incolor.

4. PARTICULARITATI CLINICE

4.1. Indicatii terapeutice

Terapia de substitutie cu testosteron pentru hipogonadismul masculin, atunci cand deficitul de testosteron a fost confirmat prin examinare clinica si teste biochimice (a se vedea si sectiunea 4.4. "Atentionari speciale si precautii de utilizare").

4.2. Posologie si mod de administrare

Utilizare cutanata.

Barbati adulti si varstnici

Doza recomandata este de 5 g gel (adica 50 mg testosteron) aplicat o data pe zi la aproximativ aceeasi ora, preferabil dimineata. Doza zilnica trebuie ajustata de catre medic in functie de raspunsul individual clinic sau de laborator, fara a se depasi 10 g gel zilnic. Ajustarea posologiei se va face in etape, cu cate 2,5 g gel.

Aplicarea se va face insusi de catre pacient, pe pielea curata, uscata, sanatoasa, pe ambii umeri, sau ambele brate sau pe abdomen.

Dupa deschiderea plicului, tot continutul trebuie extras din plic si aplicat imediat pe piele. Gelul va fi intins uniform pe piele, sub forma de strat subtire. Nu este

necesar sa se maseze zona. Lasati sa se usuce timp de 3-5 minute inainte de imbracare. Spalati mainile cu sapun dupa fiecare aplicare.

A nu se aplica in zonele genitale, deoarece continutul crescut in alcool poate produce iritatii locale.

Concentratiile plasmatiche stabile de testosteron se ating aproximativ in a 2-a zi de tratament cu Androgel. Pentru ajustarea dozei de testosteron, concentratiile de testosteron se vor masura dimineata, inainte de aplicare, incepand din ziua a 3-a de tratament (o saptamana este un interval rezonabil). Doza poate fi redusa in cazul in care concentratiile plasmatiche de testosteron sunt crescute peste nivelul dorit. In cazul in care concentratiile sunt scazute, doza poate fi crescuta, fara a se depasi 10 g gel pe zi.

Copii

Androgel nu este indicat a fi utilizat la copii si nu a fost evaluat clinic la barbati sub 18 ani.

4.3. Contraindicatii

Androgel este contraindicat:

- in caz de cancer de prostata sau cancer mamar cunoscut sau suspectat,
- in caz de hipersensibilitate cunoscuta sau suspectata la testosteron sau la oricare dintre componentele gelului.

4.4. Atentionari speciale si precautii la utilizare

Androgel va fi utilizat doar daca hipogonadismul (hiper- sau hipogonadotrofic) a fost demonstrat si daca orice alta etiologie, responsabila pentru simptome, a fost exclusa inaintea inceperii tratamentului. Insuficienta de testosteron trebuie clar demonstrata prin mijloace clinice (regresia caracterelor sexuale secundare, modificari ale compozitiei organismului, astenie, libido redus, disfunctii erectile, etc.) si confirmat prin 2 masuratori separate ale testosteronului. In prezent, nu exista un consens privind valorile de referinta ale testosteronului in functie de varsta. Totusi, trebuie tinut cont de faptul ca nivelurile serice fiziologice ale testosteronului sunt mai scazute cu cresterea varstei.

Datorita variabilitatii valorilor de laborator, toate masuratorile testosteronului trebuie efectuate in acelasi laborator.

Androgel nu este un tratament pentru sterilitate masculina sau impotenta.

Inaintea initierii tratamentului cu testosteron, toti pacientii trebuie atent examinati pentru a se exclude riscul un cancer de prostata pre-existent. Monitorizare atenta si regulata a prostatei si a sanilor trebuie efectuate conform metodelor recomandate (examinare rectala digitala si estimarea PSA seric) la pacientii carora li se administreaza terapie cu testosteron, cel putin o data pe an, si de

doua ori pe an la pacientii varstnici si care prezinta risc (acei pacienti cu factori clinici sau familiali).

Hormonii androgeni pot accelera progresia cancerului prostatic sub-clinic si pot incepe hiperplazia prostatica.

Androgele trebuie utilizat cu atentie la pacientii cancerosi cu risc de hipercalcemie (si hipercalcemie asociata), datorita metastazelor osoase. Se recomanda monitorizarea regulata a concentratiilor serice de calciu.

La pacientii suferind de insuficienta severa cardiaca, hepatica sau renala, tratamentul cu Androgele poate produce complicatii severe, caracterizate prin edeme cu sau fara insuficienta cardiaca congestiva. In acest caz, tratamentul trebuie oprit imediat. In plus, terapia cu diuretice poate fi necesara. Androgele trebuie utilizat cu precautie la pacientii cu tulburari cardiace ischemice.

Testosteronul poate cauza o crestere a presiunii sanguine, iar Androgele trebuie utilizat cu atentie la pacientii hipertensivi.

In afara de testele de laborator privind concentratiile de testosteron la pacientii carora li se administreaza terapie androgenica de lunga durata, urmasorii parametrii trebuie urmariti periodic: hemoglobina, hematocritul (pentru determinarea policitemiei), testele functiilor hepatice.

Androgele trebuie utilizat cu atentie la pacientii epileptici si migrenosi, deoarece aceste afectiuni se pot agrava.

Exista rapoarte publicate asupra riscului crescut de apnee in somn la subiectii hipogonadali tratati cu esterii de testosteron, in special la aceia cu factori de risc cum sunt obezitatea si tulburarile respiratorii cronice.

Cresterea sensibilitatii la insulina poate sa apara la pacientii tratati cu hormoni androgeni care ating concentratii plasmatiche normale de testosteron ca urmare a terapiei de substitutie testosteronica.

Anumite semne clinice: iritabilitate, nervozitate, crestere in greutate, erectii prelungite si frecvente, pot indica doza excesiva de androgeni, ceea ce necesita ajustarea dozei.

Daca pacientul dezvolta o reactie severa la locul de aplicare, tratamentul trebuie reconsiderat si, daca este necesar, intrerupt.

Se atrage atentie in cazul sportivilor asupra faptului ca acest medicament contine o substanta activa (testosteron) care poate produce o reactie pozitiva la testele anti-doping.

Androgel nu se va folosi de catre femei, deoarece produce efecte virilizante.

Transferul potential de testosteron

Daca nu sunt luate masuri de precautie, gel de testosteron poate fi transferat altor persoane prin contact cutanat, avand ca rezultat cresterea nivelurilor de testosteron si posibilitatea aparitiei reactiilor adverse (de ex. cresterea pilozitatii faciale si/sau corporale, ingrosarea vocii, neregularitati ale ciclului menstrual) in cazul contactului repetat (androgenizare inadvertenta).

Medicii trebuie sa informeze cu pacientii cu atentie asupra riscului de transfer al testosteronului si asupra indicatiilor de siguranta (a se vedea mai jos). Androgel nu trebuie prescris pacientilor cu risc major de ne-compliance cu instructiunile de siguranta (de ex. alcoolism sever, abuz de droguri, tulburari psihiatrice severe).

Acest transfer este evitat prin purtarea de haine care acopera zonele pe care s-a aplicat gelul, sau dus inainte de contact.

In consecinta, se recomanda urmatoarele masuri de precautie:

*** pentru pacient:**

- **spalati mainile cu apa si sapun dupa aplicarea gelului,**
 - **acoperiti zona pe care s-a aplicat gelul cu imbracaminte, imediat ce gelul s-a uscat,**
 - **faceti dus inainte de orice situatie care ar conduce la contact cutanat.**
-
- **pentru persoanele care nu sunt tratate cu Androgel:**
 - **in cazul contactului cu o zona pe care s-a aplicat gelul si care nu a fost spalata sau nu este acoperita de imbracaminte, spalati cat mai repede zona pe care s-ar fi putut transfera gelul cu testosteron, folosind sapun si apa,**
 - **raportati aparitia semnelor de expunere la doza crescuta de hormoni androgenici, cum sunt acneea sau modificarea pilozitatii.**

Conform studiilor de absorbtie in vitro a testosteronului efectuate cu Androgel, este preferabil pentru pacienti sa lase un interval de cel putin 6 ore intre aplicarea gelului si baie sau dus. Baile ocazionale ssua dusurile facute intre 1 si 6 ore de la aplicarea gelului nu ar trebui sa influenteze semnificativ rezultatul tratamentului.

Pentru a garanta siguranta partenerei, pacientul trebuie sfatuit de exemplu sa lase un interval mai lung intre aplicarea gelului Androgel si un contact sexual, sa poarte un tricou care sa acopere zonele tratate cu gel, in timpul perioadei de contact, sau sa se spele inainte de contactul sexual.

In plus, se recomanda purtarea unui tricou care sa acopere zonele tratate cu gel, in timpul contactului cu copii, pentru a evita riscul de contaminare a copiilor.

Femeile insarcinate trebuie sa evite orice contact cu zonele pe care s-a aplicat Androgel. In cazul in care partenera este insarcinata, pacientul trebuie sa fie si mai atent la precautiile la utilizare (a se vedea sectiunea 4.6.).

4.5. Interactiuni medicamentoase si alte forme de interactiuni

+ Anticoagulante orale

Modificari ale activitatii anticoagulantelor (cresterea efectului anticoagulantelor orale prin modificarea sintezei factorului hepatic de coagulare si inhibitia competitiva a legarii de proteinele plasmatiche):

Se recomanda cresterea monitorizarii timpului de protrombina si determinari INR. Pacientii carora li se administreaza anticoagulante orale necesita monitorizare in special la initierea si la intreruperea tratamentului cu hormoni androgeni.

Administrarea concomitenta de testosteron si ACTH sau corticosteroizi poate creste riscul aparitiei edemelor. In consecinta, aceste produse medicamentoase trebuie administrate cu precautie in special la pacientii care sufera de afectiuni cardiace, renale sau hepatice.

Interactiuni cu testele de laborator: androgenii pot scadea nivelurile globulinei de legare a tiroxinei, avand ca rezultat scaderea concentratiei serice a T4 si cresterea captarii rasinii de T3 si T4. Totusi, nivelurile hormonilor tiroidieni liberi raman nemodificate si nu exista dovezi clinice de insuficienta tiroidiana.

4.6. Sarcina si perioada de alaptare

Androgel este destinat utilizarii strict de catre barbati.

Androgel nu este indicat la femeile insarcinate sau care alapteaza. Nu au fost efectuate studii clinice cu acest tratament la femei.

Femeile insarcinate trebuie sa evite orice contact cu zonele pe care s-a aplicat Androgel (a se vedea si sectiunea 4.4.). Acest produs poate avea afecte adverse de virilizare a fetusului. In cazul unui contact, spalati zona cat mai curand posibil cu apa si sapun.

4.7. Efecte asupra abilitatii de a conduce vehicule si de a folosi utilaje

Androgel nu influenteaza capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8. Reactii adverse

Cele mai frecvente reactii adverse observate la doza recomandata de 5 g gel pe zi au fost reactii cutanate (10%): reactii la locul de aplicare, eritem, acnee, uscaciunea pielii.

Reactiile adverse raportate la 1-10% dintre pacientii tratati cu Androgel in cadrul studiilor clinice controlate sunt enumerate in tabelul urmator:

Clasificare sisteme si organe	Reactii adverse
Organismul intreg	Modificari ale testelor de laborator (policitemie, lipide), cefalee
Sistem urogenital	Tulburari prostatice, ginecomastie, mastodinie
Sistem nervos central si periferic	Ameteala, parestezie, amnezie, hiperestezie, tulburari de dispozitie
Sistem cardiovascular	Hipertensiune
Sistem gastro-intestinal	Diaree
Piele si anexe	Alopecie

Ginecomastia, care poate fi persistenta, este o reactie comun observata la pacientii tratati pentru hipogonadism.

Alte reactii adverse cunoscute ale tratamentelor orale sau injectabile pe baza de testosteron sunt: modificari ale prostatei si progresia cancerului de prostata sub-clinic, obstructie urinara, prurit, vasodilatatie arteriala, greata, icter colestatic, modificari la testelor hepatice, cresterea libidoului, depresie, nervozitate, mialgie si, in timpul tratamentului de lunga durata cu doze mari, modificari electrolitice (retentie de sodiu, potasiu, calciu, fosfati anorganici si apa), oligospermie si priapism (erectii frecvente sau prelungite).

Datorita continutului in alcool al produsului, aplicatiile frecvente pe piele pot produce iritatii si uscaciunea pielii.

4.9. Supradozare

A fost raportat un singur caz de supradozare acuta cu testosteron urmare a unei injectii, in literatura. Acesta a fost cazul unui accident vascular cerebral la un pacient cu concentratii plasmatiche de testosteron mari, de 114 ng/ml (395 nmol/l). Este putin probabil ca astfel de concentratii plasmatiche sa se atinge folosind calea de administrare transdermala.

5. PROPRIETATI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietati farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutica: Androgeni.
Cod ATC: G03B A03.

Androgenii endogeni, în principal testosteronul, secretat de către testicule și metabolitul său principal DHT, sunt responsabili pentru dezvoltarea organelor genitale interne și externe și pentru menținerea caracterelor sexuale secundare (stimulează creșterea părului, îngroșarea vocii, dezvoltarea libidoului); pentru un efect general asupra anabolizării proteinelor; pentru dezvoltarea mușchilor scheletici și distribuția uniformă a grăsimii organismului; pentru reducerea excreției azotului urinar, sodiului, potasiului, clorurii, fosfatului și apei. Testosteronul nu produce dezvoltarea testiculelor: reduce secreția pituitară de gonadotropine.

Efectele testosteronului asupra unor organe țintă apar după conversia periferică a testosteronului în estradiol, care apoi se leagă de receptorii estrogenici în nucleele celulelor țintă, de ex. în celulele pituitare, celulele grase, celulele din creier, oase și celulele Leydig din testicule.

5.2. Proprietati farmacocinetice

Absorbția percutanată a testosteronului este cuprinsă între 9% și 14% din doza aplicată.

După absorbția percutanată, testosteronul difuzează în circulația sistemică la concentrații relativ constante pe parcursul unui ciclu de 24 ore.

Concentrațiile serice de testosteron cresc de la prima oră după aplicare, ajungând la faza staționară din ziua a 2-a. Modificările zilnice ale concentrațiilor testosteronului sunt astfel de o amplitudine similară celor observate în timpul ritmului circadian pentru testosteronul endogen. Calea percutanată evită astfel varfurile de distribuție în sânge, produse prin injecție. Nu produce concentrații hepatice supra-fiziologice ale steroizilor, spre deosebire de terapia androgenică orală.

Administrarea a 5 g Androgel produce o creștere medie a concentrației testosteronului de aproximativ 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) în plasmă.

La întreruperea tratamentului, concentrațiile de testosteron încep să scadă, aproximativ după 24 ore de la ultima doză. Concentrațiile revin la nivelul de bază după aproximativ 72 – 96 ore de la ultima doză.

Metabolii activi majori ai testosteronului sunt dihidrotestosteronul și estradiolul.

Testosteronul se excretă, majoritar în urină și în fecale, sub formă de metaboliți conjugați ai testosteronului.

5.3. Data preclinice de siguranță

S-a dovedit ca testosteronul nu are efect mutagenic in vitro, folosind modelul mutatiei reverse (testul Ames) sau celule ovariene de hamster. In studiile efectuate pe animale de laborator, a fost evidentiata o relatie intre tratamentul androgenic si anumite cancere. Datele experimentale pe soareci au demonstrat cresterea incidentei cancerului de prostata dupa tratamentul cu testosteron. Se stie ca hormonii sexuali faciliteaza dezvoltarea anumitor tumori induse de agenti carcinogenici cunoscuti. Nu a fost demonstrata o corelatie intre aceste date si riscul real la subiectii umani.

6. PARTICULARITATI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipientilor

Carbomer 980
Miristat de izopropil
Etanol 96%
Hidroxid de sodiu
Apa purificata

6.2. Incompatibilitati

Nu se aplica.

6.3. Termen de valabilitate

3 ani.

6.4. Conditii de pastrare

Nu sunt conditii speciale de pastrare.

6.5. Natura si continutul ambalajului

5 g in pliculet (PET/Aluminiu/PE).
Cutii de 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 sau 100 pliculete.
Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj sa fie comercializate.

6.6. Instructiuni speciale de utilizare

Nu sunt cerinte speciale.

7. DETINATORUL AUTORIZATIEI DE PUNERE PE PIATA

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

Franta

8. NUMARUL AUTORIZATIEI DE PUNERE PE PIATA

9. DATA PRIMEI AUTORIZARI / RE-AUTORIZARI A PRODUSULUI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

08.04.2005