

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Androgel 50 mg, gel v sáčku

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje testosteronum 50 mg v 5 g gelu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Gel v sáčku.

Popis přípravku: průhledný nebo slabě opalizující, bezbarvý gel v sáčku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Substituční léčba testosteronem u mužského hypogonadismu, pokud byl deficit testosteronu potvrzen klinickými příznaky a biochemickými vyšetřeními (viz 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Kožní podání.

##### *Dospělí a starší muži*

Doporučená dávka je 5 g gelu (tj. 50 mg testosteronu) aplikovaná jednou denně přibližně ve stejnou dobu, nejlépe ráno. Denní dávka by měla být upravována lékařem v závislosti na klinických nebo laboratorních výsledcích jednotlivého pacienta. Neměla by přesáhnout 10 g gelu denně. Úprava dávkování by se měla provádět v dávkách po 2,5 g gelu.

Pacient si aplikuje přípravek sám, na čistou, suchou a zdravou kůži na obě ramena nebo obě paže nebo na břicho.

Po otevření sáčku musí být celý obsah vytlačen a okamžitě nanesen na kůži. Gel musí být jemně rozestřen na kůži v tenké vrstvě. Není nutné ho do kůže vmasírovat. Před oblečením se kůže nechá 3-5 minut zaschnout. Pacient si po aplikaci umyje ruce mýdlem a vodou.

Přípravek se neaplikuje do oblasti genitálií, protože vysoký obsah alkoholu může způsobit místní podráždění.

Ustálené hladiny testosteronu v plasmě jsou dosaženy přibližně druhý den léčby přípravkem Androgel. Aby mohlo být upraveno dávkování testosteronu, musí být měřeny hladiny testosteronu v séru ráno před aplikací, a to od třetího dne od započetí léčby (jeden týden se zdá přijatelný). Pokud koncentrace testosteronu přesáhne požadovanou hodnotu, může být dávkování sníženo. Pokud je koncentrace nízká, dávkování může být zvýšeno, nesmí však přesáhnout 10 g gelu denně.

*Děti*

Androgel není určen pro podání dětem a nebyl klinicky hodnocen u chlapců mladších 18 let.

### **4.3. Kontraindikace**

Androgel je kontraindikován:

- při známé nebo suspektní rakovině prostaty nebo prsu
- při známé hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Androgel by měl být podáván pouze při projevech hypogonadismu (hyper- a hypogonadotrofním), pokud byly před zahájením léčby vyloučeny jiné příčiny zodpovědné za příznaky hypogonadismu. Nedostatek testosteronu by měl být jasně demonstrován klinickými příznaky (ústup sekundárních sexuálních projevů, změna skladby těla, astenie, pokles libida, erektilní dysfunkce a další) a potvrzen dvěma oddělenými měřeními testosteronu v krvi. V současné době neexistuje konsensus ohledně hodnot testosteronu typických pro určitý věk. Mělo by se však uvážít, že fyziologické hladiny testosteronu v séru jsou s rostoucím věkem nižší.

Vzhledem k variabilitě laboratorních hodnot by všechna měření testosteronu měla být prováděna ve stejné laboratoři.

Androgel není určen pro léčbu mužské sterility nebo impotence.

Před zahájením léčby testosteronem musí všichni pacienti projít podrobným vyšetřením, aby se vyloučilo riziko preexistující rakoviny prostaty. U pacientů léčených testosteronem musí být nejméně jednou ročně a u starších a rizikových pacientů (s klinickými nebo rodinnými rizikovými faktory) dvakrát ročně prováděny pečlivé a pravidelné kontroly prostaty a prsních žláz doporučenými metodami (manuální rektální vyšetření a zhodnocení PSA v séru).

Androgeny mohou urychlit progresi rakoviny prostaty, která se ještě neprojevuje klinickými příznaky, a benigní hyperplasií prostaty.

U pacientů trpících rakovinou s rizikem hyperkalcémie (a s tím spojené hyperkalciurie) způsobené metastázami do kostí by měl být Androgel podáván opatrně. U těchto nemocných je doporučován pravidelný monitoring hladin kalcia v séru.

U pacientů se závažnou srdeční, hepatální nebo renální insuficiencí nebo s ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit závažné komplikace charakterizované edémem s městnavým srdečním selháním nebo bez něj. V takovém případě musí být léčba ihned ukončena. Navíc může někdy nastat nutnost zahájit diuretickou léčbu. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční by měl být Androgel používán s opatrností.

Testosteron může způsobit zvýšení krevního tlaku a přípravek Androgel by se měl u mužů s hypertenzí používat s opatrností.

Hladina testosteronu by měla být monitorována na počátku léčby a v pravidelných intervalech během léčby. Lékaři by měli upravit dávku individuálně tak, aby bylo zajištěno udržení eugonadálních hladin testosteronu.

U pacientů na dlouhodobé androgenní léčbě by měly být také pravidelně sledovány následující laboratorní parametry: hemoglobin a hematokrit (k odhalení polycytémie), jaterní funkce a lipidový profil.

Zkušenosti s bezpečností a účinností použití přípravku Androgel u pacientů ve věku nad 65 let jsou omezené. V současné době není žádný konsenzus ohledně referenčních hodnot testosteronu specifických pro věk. Je však třeba zvážit, že fyziologické hladiny testosteronu v séru se s věkem snižují.

U pacientů s epilepsií a migrénou by měl být Androgel používán opatrně, protože může docházet ke zhoršení stavu.

Byly publikovány zprávy o zvýšeném riziku spánkové apnoe u osob s hypogonadismem léčených estery testosteronu, a to zvláště u osob s rizikovými faktory, jako je obezita a chronické respirační onemocnění.

U pacientů léčených androgeny, kteří po substituční léčbě dosáhnou normální hladiny testosteronu v plasmě, se může objevit zvýšená citlivost k inzulínu.

Určité klinické příznaky, jako je podrážděnost, nervozita, vzestup na váze, prodloužené nebo časté erekce, mohou ukazovat na nadměrnou expozici androgenům, která vyžaduje úpravu dávkování.

Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce v místě aplikace, měla by být léčba revidována a v případě potřeby přerušena.

Atleti by měli být upozorněni, že tento přípravek obsahuje testosteron, aktivní látku, která může vyvolat pozitivní antidopingový test.

Ženy by Androgel neměly používat kvůli možnému virilizačnímu účinku.

#### **Možnost přenosu testosteronu**

Při neopatrnosti může být testosteronový gel přenesen kontaktem z kůže na kůži jiné osoby. Při opakovaném kožním kontaktu to může mít za následek zvýšení hladiny testosteronu v séru a možné nežádoucí účinky (např. vzrůst ochlupení na obličeji nebo na těle, prohloubení hlasu, nepravidelnosti menstruačního cyklu) - nechtěnou androgenizaci.

Lékař by měl pacienta pečlivě upozornit na rizika přenosu testosteronu a poučit ho o bezpečnostních opatřeních (viz níže). Androgel by neměl být předepisován osobám, u nichž hrozí závažné riziko nedodržování správného bezpečného používání léku (non-compliance), např. u těžkých alkoholiků, lidí zneužívajících léky, lidí trpících závažnými psychickými poruchami.

Přenosu léčivé látky se zabrání nošením oděvů zakrývajících místa, kam byl gel aplikován, nebo osprchováním před kontaktem.

#### **Výsledná doporučená opatření:**

##### **\* pro pacienta:**

- mytí rukou mýdlem a vodou po aplikaci gelu,
- zakrytí míst, kam byl gel aplikován, oděvem (po zaschnutí gelu),
- sprchování před jakýmkoli kontaktem, který může být předvídan.

##### **\* pro lidi neléčené přípravkem Androgel:**

- v případě kontaktu s místy, kam byl přípravek aplikován, a která nebyla umyta nebo nebyla kryta oděvem, je třeba si co nejdříve umýt kůži, na niž mohl být testosteron

přenesen, a to za použití mýdla a vody,

- je třeba hlásit rozvoj příznaků nadměrné expozice androgenu, jako je akné nebo změny v ochlupení.

Na základě studií absorpce testosteronu in vitro prováděných s Androgelem se zdá být lepší absorpce léku u pacientů, kteří zachovají mezi aplikací gelu a koupáním či sprchováním 6 hodinový interval. Avšak občasná koupel nebo sprcha v době mezi 1 a 6 hodinami po aplikaci gelu by neměla významně ovlivnit výsledek léčby.

Aby byla zajištěna bezpečnost partnerky, měl by být pacient poučen, aby například dodržoval dlouhý interval mezi aplikací Androgelu a sexuálním stykem, aby nosil trička zakrývající místa aplikace během kontaktu nebo aby se sprchoval před sexuálním stykem. Dále se doporučuje nosit trička zakrývající místa aplikace při kontaktu s dětmi, aby se zabránilo riziku kontaminace kůže dětí.

Těhotné ženy se musí vyhybat jakémukoli kontaktu s místy, kam byl Androgel aplikován. V případě těhotenství partnerky musí pacient věnovat zvýšenou pozornost bezpečnostním opatřením při používání přípravku (viz bod 4.6).

#### 4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Perorální antikoagulancia

Změny v antikoagulační aktivitě (zvýšený účinek perorálních antikoagulancií způsobený modifikací jaterní syntézy koagulačního faktoru a kompetitivní inhibicí vazby proteinů v plasmě):

Je doporučována zvýšená monitorace protrombinového času a stanovení INR. Pacienti užívající perorální antikoagulancia vyžadují pečlivé sledování, zvláště při zahájení nebo ukončení léčby androgeny.

Současné podání testosteronu a ACTH nebo kortikoidů může zvýšit riziko vzniku edému. Proto by tyto přípravky měly být podávány opatrně, zvláště u pacientů s chorobami srdce, jater nebo ledvin.

Interakce s laboratorními testy: Androgeny mohou snížit hladinu globulinu, který váže thyroxin. To může mít za následek sníženou koncentraci T<sub>4</sub> v séru a zvýšenou absorpci T<sub>3</sub> a T<sub>4</sub>. Hladiny volného tyreoidálního hormonu však zůstanou nezměněny. Klinický důkaz tyreoidální nedostatečnosti není znám.

#### 4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Androgel je určen pouze pro muže.

Androgel není určen těhotným nebo kojícím ženám. Nebyly prováděny žádné klinické zkoušky s léčbou tímto přípravkem u žen.

Těhotné ženy se musí vyhybat jakémukoli kontaktu s místy, kam byl Androgel aplikován (viz bod 4.4). Tento přípravek může mít nežádoucí virilizační účinky na plod. V případě kontaktu je třeba se co nejdříve umýt mýdlem a vodou.

#### 4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie sledující vliv přípravku na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje nebyly prováděny.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorované nežádoucí reakce, které se vyskytly při doporučeném dávkování 5 g gelu denně, byly kožní reakce (10%): reakce v místě podání, erytém, akné, suchá kůže.

Nežádoucí reakce hlášené u 1 - <10% pacientů léčených přípravkem Androgel v kontrolovaných klinických studiích jsou uvedeny v následující tabulce:

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Časté nežádoucí reakce (&gt;1/100, &lt;1/10)</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Změny laboratorních testů (polycytemie, lipidy), zvýšený hematokrit, zvýšený počet červených krvinek, zvýšený hemoglobin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest hlavy
Poruchy ledvin a močových cest	Prostatické obtíže
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie, mastodynie
Poruchy nervového systému	Poruchy rovnováhy, parestázie amnézie, hyperestézie
Psychiatrické poruchy	Poruchy nálady
Cévní poruchy	Hypertenze
Gastrointestinální poruchy	Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie, kopřivka

Gynekomastie, která může přetrvávat, se často objevuje u pacientů léčených pro hypogonadismus.

V následující tabulce jsou uvedeny ostatní známé nežádoucí účinky, které byly podle literatury hlášeny při orální nebo injekční léčbě testosteronem:

<b>Orgánový systém</b>	<b>Nežádoucí reakce</b>
Poruchy metabolismu a výživy	Váhový přírůstek, změny elektrolytů (retence sodíku, chloridů, draslíku, vápníku, anorganického fosfátu a vody) při vysokých dávkách nebo při dlouhodobé léčbě
Pohybový systém	Svalové křeče
Nervový systém	Nervozita, deprese, hostilita
Respirační systém	Spánková apnoe
Poruchy jater a žlučových cest	Ve velmi vzácných případech žloutenka a abnormality jaterních testů
Kůže a adnexa	Různé kožní reakce včetně akné, seborey a plešatosti

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Změny libida, zvýšená frekvence erekce; léčba vysokými dávkami přípravků s obsahem testosteronu často reversibilně přeruší nebo sníží spermatogenesi, a tím sníží velikost varlat; substituční léčba hypogonadismu testosteronem může ve vzácných případech způsobit přetrvávající, bolestivé erekce (priapismus), abnormality prostaty, rakovinu prostaty*, obstrukci močových cest
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vysoká dávka nebo dlouhodobé podávání testosteronu občas zvyšuje výskyt retence vody a edému; mohou se objevit reakce z přecitlivělosti

\* Údaje o riziku rakoviny prostaty v souvislosti s léčbou testosteronem jsou neprůkazné.

Ostatní vzácné známé nežádoucí účinky spojené s nadměrnými dávkami testosteronu zahrnují nádory jater.

Protože přípravek obsahuje alkohol, může časté používání na kůži způsobit podráždění a suchost kůže.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9. Předávkování**

V literatuře byl hlášen pouze jeden případ akutního předávkování testosteronem po injekčním podání. Byl to případ cévní mozkové příhody u pacienta s vysokou koncentrací testosteronu v plasmě - 114 ng/ml (395 nmol/l). Zdá se nanejvýš nepravděpodobné, že by takových hladin testosteronu v séru mohlo být dosaženo kožním podáním.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: androgeny, ATC kód: G03B A03

Endogenní androgeny, především testosteron, vylučovaný varlaty a jeho hlavní metabolit DHT, jsou zodpovědné za rozvoj vnějších a vnitřních pohlavních orgánů a za udržování sekundárních pohlavních rysů (stimulace růstu ochlupení, prohloubení hlasu, rozvoj libida); za celkový účinek na anabolismus bílkovin; za rozvoj kosterní svaloviny a rozložení tuku v těle; za pokles dusíku, sodíku, draslíku, chloridů, fosfátů v moči a exkreci vody.

Testosteron nevyvolává testikulární rozvoj: snižuje hypofyzární sekreci gonadotropinů.

Účinky testosteronu v některých cílových orgánech vznikají po periferní přeměně testosteronu na estradiol, který se pak váže na estrogenové receptory v jádrech cílových buněk, např. hypofyzárních, tukových, mozkových, kostních a testikulárních Leydigových buněk.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

Vstřebávání testosteronu kůží se pohybuje od přibližně 9 do 14% podané dávky.

Po absorpci kůží se testosteron během 24hodinového cyklu dostává do systémového oběhu v relativně stálých koncentracích.

Koncentrace testosteronu v séru rostou od první hodiny po aplikaci a od druhého dne dosahují ustálené hladiny. Změny koncentrace testosteronu během dne jsou pak podobné těm, které jsou pozorovány v průběhu denního rytmu endogenního testosteronu. Kožním podáním se tak zabrání vzniku špičkových koncentrací v krvi, které následují po injekčním podání. Na rozdíl od perorální androgenní léčby se neobjevují suprafyziologické koncentrace steroidů v játrech.

Podání 5 g gelu přípravku Androgel vyvolává průměrný vzrůst koncentrace testosteronu v plasmě přibližně o 2.5 ng/ml (8,7 nmol/l).

Po přerušení léčby začínají hladiny testosteronu klesat přibližně 24 hodin po poslední dávce. K původní hodnotě se vracejí přibližně za 72 až 96 hodin po poslední dávce.

Hlavními aktivními metabolity testosteronu jsou dihydrotestosteron a estradiol.

Testosteron je vylučován v podobě konjugovaných metabolitů, a to především močí a stolicí.

## **5.3. Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Testosteron se ukázal jako nemutagenní in vitro při použití reversního modelu mutace (Amesův test) nebo ovariálních buněk křečků. Ve studiích na laboratorních zvířatech byl nalezen vztah mezi léčbou androgenem a určitými druhy rakoviny. Experimentální údaje u potkanů ukázaly zvýšenou incidenci rakoviny prostaty po léčbě testosteronem.

Je známé, že pohlavní hormony podporují vývoj určitých druhů tumorů vyvolaných známými karcinogenními látkami. Vztah mezi těmito nálezy a aktuálním rizikem u lidí nebyl zjištěn.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Karbomer 980  
Isopropyl myristát  
Ethanol 96%  
Roztok hydroxidu sodného 0,1 mol/l  
Čištěná voda

### **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

5 g v sáčku (PET/Aluminium/LDPE).

Krabičky s 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 nebo 100 sáčky. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL  
3, rue du Bourg l'Abbé  
75003 Paříž  
Francie

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

56/605/05-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

28.12. 2005 / 16.11.2006

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

5.6.2015