

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Androgel 50 mg transdermalni gel u vrećici

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica (5 g gela) sadrži 50 mg testosterona.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: etanol.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Transdermalni gel u vrećici.

Proziran ili lagano opalescentan, bezbojni gel u vrećici.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Nadomjesna terapija testosteronom kod muškog hipogonadizma kada je manjak testosterona potvrđen kliničkim značajkama i biokemijskim testovima (vidjeti dio 4.4.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli i stariji muškarci*

Preporučena doza je 5 g gela (tj. 50 mg testosterona) jednom dnevno, otprilike u isto vrijeme, po mogućnosti ujutro. Liječnik treba prilagoditi dnevnu dozu gela ovisno o kliničkom odgovoru ili laboratorijskim nalazima pojedinog bolesnika, ali ona ne smije prelaziti 10 g gela dnevno. Prilagodba doziranja treba se obavljati po 2,5 g gela.

Koncentracije stanja dinamičke ravnoteže testosterona u plazmi postižu se otprilike drugog dana primjene ovog lijeka. Kako bi se prilagodila doza testosterona, potrebno je mjeriti serumske koncentracije testosterona ujutro prije primjene gela, počevši od trećeg dana nakon početka terapije (tjedan dana mjerenja čini se razumnim). Doza se može smanjiti ako su se koncentracije testosterona u plazmi podigle iznad željene razine. Ako su koncentracije niske, doza se može povisiti, ne prelazeći 10 g gela dnevno.

##### *Pedijatrijska populacija*

Ovaj lijek nije indiciran za primjenu u djece, niti je klinički ispitivan kod muškaraca mlađih od 18 godina.

##### *Primjena u žena*

Ovaj lijek nije indiciran za primjenu u žena.

##### Način primjene

Kroz kožu.

Bolesnik treba sam primijeniti gel na čistu, suhu i zdravu kožu oba ramena, obje ruke ili na kožu

abdomena.

Nakon otvaranja, ukupni sadržaj vrećice treba istisnuti i odmah nanijeti na kožu. Gel je potrebno nježno razmazati po koži, u tankom sloju. Nije potrebno utrljavanje u kožu. Gel treba ostaviti da se osuši najmanje 3 do 5 minuta prije odijevanja. Nakon primjene ruke je potrebno oprati sapunom i vodom.

Gel se ne smije primjenjivati u području genitalija jer visok sadržaj alkohola može uzrokovati lokalnu iritaciju.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Ovaj lijek je kontraindiciran:

- u slučajevima poznatog ili suspektog karcinoma prostate ili karcinoma dojke,
- u slučajevima poznate preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Ovaj lijek se smije primjenjivati samo ako je dokazan hipogonadizam (hiper- ili hipogonadotropni), te ako je prije početka liječenja isključena druga etiologija tegoba. Insuficijencija testosterona treba biti jasno vidljiva po kliničkim značajkama (regresija sekundarnih spolnih obilježja, promjene tjelesne građe, astenija, smanjen libido, erektilna disfunkcija, itd.) i potvrđena s dva odvojena mjerenja testosterona u krvi. Trenutno ne postoji konsenzus o referentnim vrijednostima testosterona specifičnim za dob. Međutim, potrebno je uzeti u obzir činjenicu da se starenjem razina testosterona fiziološki smanjuje.

Radi varijabilnosti laboratorijskih vrijednosti, sva mjerenja testosterona trebaju biti vršena u istom laboratoriju.

Prije početka primjene testosterona, svi bolesnici trebaju biti detaljno pregledani kako bi se isključio rizik postojanja karcinoma prostate. U bolesnika koji se liječe testosteronom, potrebni su redovni kontrolni pregledi prostate i grudi, u skladu s preporučenim metodama (digito-rektalni pregled i određivanje prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu) najmanje jednom godišnje, a dvaput godišnje u starijih i rizičnih bolesnika (onih sa kliničkim ili obiteljskim rizičnim čimbenicima).

Androgeni mogu ubrzati progresiju subkliničkog karcinoma prostate i benigne hiperplazije prostate.

Ovaj lijek se s oprezom treba primjenjivati u bolesnika s karcinomom kod kojih postoji rizik od hiperkalcemije (i pridružene hiperkalciurije) radi koštanih metastaza. U tih se bolesnika preporuča redovno mjerenje serumske koncentracije kalcija.

U bolesnika koji boluju od teške srčane, jetrene ili bubrežne insuficijencije ili ishemijske bolesti srca liječenje testosteronom može uzrokovati teške komplikacije koje su karakterizirane edemom s ili bez kongestivnog zatajenja srca. U tim slučajevima liječenje se mora odmah prekinuti.

Testosteron može uzrokovati povišenje krvnog tlaka pa se ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u muškaraca s hipertenzijom.

Testosteron se treba koristiti s oprezom u bolesnika s trombofilijom ili faktorima rizika od venske tromboembolije (VTE), s obzirom na ispitivanja i prijave trombotičkih događaja (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza u oku) nakon stavljanja lijeka u promet u ovih bolesnika za vrijeme terapije testosteronom. U bolesnika s trombofilijom prijavljeni su slučajevi VTE-a, čak i pri antikoagulacijskom liječenju te je stoga potrebno pažljivo procijeniti nastavak liječenja testosteronom nakon prvog trombotičkog događaja. U slučaju nastavka liječenja, potrebno je poduzeti dodatne mjere kako bi se minimizirao individualni rizik od VTE-a.

Razine testosterona moraju se odrediti prije početka i pratiti u redovitim vremenskim razmacima tijekom liječenja. Liječnici moraju prilagoditi dozu pojedinom bolesniku kako bi se osiguralo održavanje

eugonadalnih razina testosterona.

U bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji ovim lijekom, sljedeći se laboratorijski parametri trebaju kontrolirati periodički: hemoglobin, hematokrit (kako bi se otkrila policitemija), testovi jetrene funkcije i određivanje profila lipida.

Iskustvo u pogledu sigurnosti i djelotvornosti primjene testosterona u bolesnika starijih od 65 godina je ograničeno. Trenutno nema usuglašenog mišljenja o referentnim vrijednostima testosterona za određenu dob. Međutim potrebno je uzeti u obzir da se fiziološke razine testosterona u serumu snizuju s povećanjem dobi.

Ovaj lijek se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s epilepsijom i migrenom, jer se ta stanja mogu pogoršati.

Objavljeni su izvještaji o povećanom riziku apneje pri spavanju u hipogonadalnih osoba liječenih esterima testosterona, posebno u onih s rizičnim faktorima poput gojaznosti i kronične respiratorne bolesti.

Poboljšana inzulinska osjetljivost može se primijetiti u bolesnika liječenih androgenima i može zahtijevati smanjenje doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se praćenje razine glukoze i HbA1c u bolesnika liječenih androgenima.

Određeni klinički znaci: iritabilnost, nervoza, porast tjelesne težine, te produljene ili česte erekcije, mogu ukazivati na preveliku dozu androgena, što zahtijeva njezinu prilagodbu.

Ako se u bolesnika razvije teška reakcija na mjestu primjene, daljnju primjenu treba preispitati, te ako je potrebno i prekinuti.

Atletičarima se skreće pozornost na činjenicu da ovaj lijek sadrži aktivnu tvar (testosteron) koja može uzrokovati pozitivnu reakciju prilikom antidoping testiranja.

Ovaj lijek ne smiju uzimati žene, radi mogućih maskulinizirajućih učinaka.

### **Potencijalni prijenos testosterona**

Testosteronski gel se bliskim kontaktom kože na kožu može prenijeti na druge osobe, što rezultira povišenim razinama testosterona u serumu i mogućim neželjenim učincima (npr. rast dlaka na licu ili tijelu, produbljanje glasa, nepravilnosti menstrualnog ciklusa) u slučaju ponovljenih kontakata (nehotična androgenizacija).

Liječnik treba dobro informirati bolesnika o riziku prijenosa testosterona na druge osobe, npr. tijekom bliskog tjelesnog kontakta između pojedinaca, uključujući i djecu te uputstvima glede sigurnosti (vidi dolje).

Kod bolesnika s većim rizikom od nemogućnosti praćenja ovih uputa, liječnik prilikom propisivanja treba obratiti posebnu pozornost na dio u sažetku opisa svojstava o lijeku „Potencijalni prijenos testosterona“.

Preporučuju se sljedeće mjere opreza:

Za bolesnika :

- nakon primjene gela oprati ruke sapunom i vodom,
- nakon što se gel osušio, pokriti mjesto primjene odjećom,
- oprati mjesto primjene vodom i sapunom prije bilo koje situacije u kojoj se može očekivati bliski tjelesni kontakt.

Za osobe koje ne koriste ovaj lijek:

- u slučaju usputnog kontakta s ovim lijekom, osoba kod koje je došlo do prijenosa testosterona

- treba odmah isprati zahvaćeno područje sapunom i vodom
- izvijestiti o pojavi znakova pretjerane izloženosti androgenima, poput akni ili promjena dlakavosti.

Bolesnici trebaju pričekati najmanje 1 sat prije tuširanja ili kupanja nakon primjene ovog lijeka.

Trudnice moraju izbjegavati bilo kakav kontakt s mjestima primjene ovog lijeka. U slučaju trudnoće partnerice, bolesnik mora još više obratiti pozornost na mjere opreza (vidjeti dio 4.6.).

Ovaj lijek sadrži 3.6 g alkohola (etanol) u svakoj vrećici.

Može izazvati osjećaj pečenja na oštećenoj koži.

Ovaj je lijek zapaljiv dok se ne osuši.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### *Oralni antikoagulansi*

Promjene antikoagulantnog djelovanja (pojačano djelovanje oralnih antikoagulansa radi modifikacije sinteze koagulacijskih faktora u jetri i kompetitivna inhibicija vezanja na proteine plazme): preporuča se češća kontrola protrombinskog vremena i INR-a. Bolesnike koji primaju oralne antikoagulanse treba češće kontrolirati, naročito prilikom započinjanja ili prestajanja primjene androgena.

##### *Kortikosteroidi*

Istovremena primjena testosterona i ACTH ili kortikosteroida može povećati rizik razvoja edema. Posljedično, ove lijekove treba primjenjivati oprezno, naročito kod bolesnika koji boluju od srčanih, bubrežnih ili jetrenih bolesti.

##### *Laboratorijski testovi*

Interakcija s laboratorijskim pretragama: androgeni mogu sniziti razinu globulina koji se veže na tiroksin, što rezultira sniženjem koncentracije T<sub>4</sub> u serumu i povećanjem nakupljanja T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> na smolu. Razina slobodnog tiroidnog hormona, međutim, ostaje nepromijenjena i bez kliničkih znakova insuficijencije štitnjače.

##### *Lijekovi za liječenje šećerne bolesti*

Primjenom androgena zabilježene su promjene u inzulinskoj osjetljivosti, glukoznoj toleranciji, kontroli glikemije, razini šećera u krvi i glikoziliranom hemoglobinu. U bolesnika s dijabetesom, možda će biti potrebno smanjiti dozu antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### *Plodnost*

Spermatogeneza se ovim lijekom može reverzibilno potisnuti.

##### *Trudnoća*

Ovaj lijek je namijenjen samo primjeni kod muškaraca.

Ovaj lijek nije indiciran u trudnica. Nema podataka ili su podaci o primjeni testosterona u trudnica ograničeni.

Trudnice trebaju izbjegavati bilo kakav kontakt s mjestima primjene Androgela (vidjeti 4.4.). Lijek može imati neželjene maskulinizirajuće učinke na fetus. U slučaju kontakta, isprati mjesto primjene, što je prije moguće, sapunom i vodom.

##### *Dojenje*

Ovaj lijek nije indiciran u žena koje doje.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nema podataka ili su podaci o utjecaju testosterona na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima ograničeni.

Bolesnike treba upozoriti da su zabilježene nuspojave testosterona koje mogu utjecati na ove sposobnosti, poput nervoze, grčeva, amnezije, parestezije, hiperestezije, omaglice i glavobolje.

#### 4.8 Nuspojave

##### a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće registrirane nuspojave pri preporučenoj dnevnoj dozi bile su kožne reakcije: reakcije na mjestu primjene, eritem, akne, suha koža.

##### b. Tablični popis nuspojava

Podaci o kliničkim ispitivanjima

Nuspojave registrirane u  $>1/100$  i  $<1/10$  bolesnika liječenih ovim lijekom u kontroliranim kliničkim ispitivanjima nabrojane su u sljedećoj tablici:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave – poželjan termin Česte nuspojave ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, parestezija, amnezija, hiperestezija
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija
Poremećaji probavnog sustava	Proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija, urtikarija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Ginekomastija (koja može biti perzistentna, čest je nalaz u bolesnika liječenih od hipogonadizma), mastodinija, poremećaji prostate
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Glavobolja
Pretrage	Promjene u laboratorijskim testovima (policitemija, lipidi), povišeni hematokrit, povećan broj eritrocita, povišen hemoglobin

##### Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeća tablica uključuje nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, kao i neželjene učinke koji su zabilježeni u literaturi nakon oralnog, injekcijskog ili transdermalnog liječenja testosteronom:

Učestalost nuspojava izražena je prema sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojave – poželjan termin			
	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Često ( $\geq 1/100$ ; $< 1/10$ )	Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ; $< 1/1\ 000$ )	Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Karcinom prostate; podaci o povezanosti karcinoma prostate i liječenja testosteronom nisu konačni		Jetrena neoplazma	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Porast tjelesne težine, promjene elektrolita (retencija natrija, klorida, kalija, kalcija, anorganskog fosfata i tekućine) za vrijeme produljenog liječenja i/ili liječenja visokim dozama			
Psihijatrijski poremećaji	Nervoza, depresija, neprijateljsko ponašanje			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Apneja pri spavanju			
Poremećaji jetre i žuči				Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne, seboreja i gubitak kose			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Grčevi mišića			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Urinarna opstrukcija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Promjene libida, učestale erekcije; visoke doze testosterona mogu reverzibilno zaustaviti ili reducirati spermatogenezu uz smanjenje veličine testisa; promjene prostate		Prijapizam	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Visoke doze ili dugotrajna primjena testosterona može povećati učestalost retencije tekućine i edema. Reakcije preosjetljivosti zbog alkohola u sastavu gela. Česta primjena može uzrokovati iritaciju i			

	suhu kožu			
Pretrage		Povišeni hematokrit, porast hemoglobina, povećan broj eritrocita		Abnormalni rezultati testova jetrenih funkcija

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Simptomi*

Ako se primijete klinički znakovi i simptomi koji ukazuju na prekomjernu izloženost androgenu, treba mjeriti razinu testosterona u serumu.

Opisani su i osipi na mjestu primjene u slučajevima predoziranja ovim lijekom.

##### *Liječenje*

Liječenje predoziranja uključuje pranje mjesta primjene i prekid liječenja ako to preporuči liječnik.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav; Androgeni. ATK oznaka: G03BA03.

Endogeni androgeni, uglavnom testosteron, koji se izlučuje iz testisa, te njihov glavni metabolit DHT (dihidrotestosteron), odgovorni su za razvoj vanjskih i unutarnjih genitalnih organa i za održavanje sekundarnih spolnih karakteristika (stimulacija rasta dlake, produbljivanje glasa, razvoj libida); za opće djelovanje na anabolizam proteina; za razvoj skeletnih mišića i distribuciju tjelesne masnoće; za smanjenje izlučivanja dušika, natrija, kalija, klorida, fosfata i tekućine putem urina.

Testosteron ne uzrokuje razvoj testisa: smanjuje izlučivanje gonadotropina iz hipofize.

Djelovanje testosterona u nekim ciljnim organima proizlazi iz periferne konverzije testosterona u estradiol, koji se zatim veže na estrogenske receptore u jezgrama stanica, npr. hipofize, masti, mozga, kostiju, te u Leydigovim stanicama testisa.

#### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

##### Apsorpcija

Perkutana apsorpcija testosterona u rasponu je od oko 9% do 14% od primjenjene doze.

Nakon perkutane apsorpcije, testosteron difundira u sustavnu cirkulaciju s relativno konstantnim koncentracijama tijekom 24-satnog perioda.

##### Distribucija

Serumska koncentracija testosterona raste od prvog sata nakon primjene, dostižući stanje dinamičke ravnoteže od drugog dana. Nakon toga su dnevne promjene koncentracije testosterona sličnih amplituda

kao cirkadijalne promjene registrirane kod endogenog testosterona. Stoga se perkutanom primjenom izbjegavaju vršci koncentracije testosterona kao kod i.v. primjene. Za razliku od oralne primjene androgena, perkutana primjena ne uzrokuje veće od fizioloških koncentracija steroida u jetri.

Primjena 5 g ovog lijeka dovodi do prosječnog povišenja koncentracije testosterona u plazmi od oko 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l).

Kada se prekine primjena, koncentracije testosterona počinju padati oko 24 sata nakon zadnje doze. Koncentracije se vraćaju na početne vrijednosti otprilike 72 do 96 sati nakon zadnje doze.

#### Biotransformacija

Glavni aktivni metaboliti testosterona su dihidrotestosteron i estradiol.

#### Eliminacija

Testosteron se uglavnom izlučuje mokraćom, te u fecesu u obliku konjugiranih metabolita testosterona.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

*In vitro* je registrirana ne-mutagenost testosterona, primjenom reverznog mutacijskog modela (Ames test) ili na stanicama ovarija hrčka. Pronađena je povezanost između liječenja androgenom i nekih karcinoma prilikom ispitivanja na laboratorijskim životinjama. Eksperimentalni podaci na štakorima ukazali su na povećanu incidenciju karcinoma prostate nakon liječenja testosteronom.

Poznato je da spolni hormoni olakšavaju razvoj nekih tumora induciranih poznatim karcinogenim tvarima. Nije ustanovljena korelacija između tih nalaza i aktualnog rizika u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Karbomer 980  
Izopropilmiristat  
Etanol (96 postotni)  
Natrijev hidroksid  
Voda, pročišćena

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

Rok valjanosti nakon otvaranja: nakon otvaranja, istisnuti ukupni sadržaj vrećice i odmah nanijeti na kožu.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja..

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

5 g gela u vrećici (PET/AILDPE).  
Kutija sa 30 vrećica.



**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Besins Helathcare S.A.  
Rue Washington 80  
1050 Ixelles  
Belgija

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-864783232

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. ožujak 2007.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujak 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

05/2022