

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ANDROTOP

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera 16,2 mg testosteronu. Jedno naciśnięcie pompki dozującej dostarcza 1,25 g żelu, zawierającego 20,25 mg testosteronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel

Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ANDROTOP jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie przezskórne.

Mężczyźni - dorośli i w podeszłym wieku

Zalecaną dawkę żelu odpowiadającą dwóm naciśnięciom pompki dozującej (tj. 40,5 mg testosteronu) należy stosować raz na dobę mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano. Dawka dobową powinna zostać skorygowana przez lekarza zależnie od odpowiedzi klinicznej lub wyników badań laboratoryjnych, indywidualnie dla każdego pacjenta, przy czym nie należy przekraczać dawki odpowiadającej czterem naciśnięciom pompki dozującej lub 81 mg testosteronu na dobę. Wielkość dawki koryguje się stopniowo o ilość żelu odpowiadającą jednemu naciśnięciu pompki.

Dawkę należy dostosować w oparciu o poranne stężenie testosteronu we krwi oznaczone przed zastosowaniem produktu leczniczego. Stężenie testosteronu we krwi w stanie stacjonarnym zostaje osiągnięte mniej więcej w drugim dniu stosowania produktu leczniczego ANDROTOP. Aby skorygować wielkość dawki testosteronu, oznaczenie stężenia testosteronu we krwi należy wykonać rano przed nałożeniem żelu, po osiągnięciu stanu stacjonarnego. Należy okresowo wykonywać oznaczenie stężenia testosteronu we krwi. Dawkę można zmniejszyć, jeżeli stężenie testosteronu we krwi jest wyższe od pożądanego poziomu. Jeżeli stężenie to będzie małe, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając jednak dawki 81 mg testosteronu (cztery dawki żelu) na dobę. Należy przerwać leczenie, jeżeli przy najniższej dobowej dawce wynoszącej 20,25 mg (1,25 g żelu, co odpowiada jednemu naciśnięciu pompki dozującej) stężenie testosteronu we krwi stale przekracza wartości prawidłowe lub jeżeli nie można osiągnąć prawidłowego stężenia testosteronu we krwi przy

zastosowaniu najwyższej dawki wynoszącej 81 mg (5 g żelu, co odpowiada czterem naciśnięciom pompki dozującej).

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby

Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ANDROTOP u pacjentów płci męskiej w wieku poniżej 18 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Żel powinien być nakładany samodzielnie przez pacjenta na czystą, suchą, zdrową skórę obu ramion i barków.

Żel wystarczy po prostu delikatnie rozsmarować cienką warstwą. Nie jest konieczne wcieranie go w skórę. Pacjent powinien pozostawić żel do wyschnięcia na co najmniej 3 do 5 minut przed ubraniem się. Po nałożeniu produktu leczniczego ręce należy umyć wodą z mydłem, a po wyschnięciu żelu zakryć miejsce (miejsca) nałożenia odzieżą. Należy dokładnie umyć miejsce nałożenia żelu wodą z mydłem przed przewidywanym kontaktem miejsca nałożenia żelu ze skórą innej osoby. Więcej informacji dotyczących mycia po zastosowaniu dawki produktu leczniczego znajduje się w punkcie 4.4 (podpunkt Potencjalne przeniesienie testosteronu).

Nie stosować na okolice narządów płciowych, ponieważ ze względu na dużą zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może to wywołać miejscowe podrażnienie.

Aby otrzymać pełną pierwszą dawkę, konieczne jest napełnienie pompki dozującej zbiorniczka. W tym celu należy trzykrotnie powoli wcisnąć do końca tłok dozownika, trzymając zbiorniczek w pozycji pionowej. Należy w bezpieczny sposób wyrzucić trzy pierwsze dawki żelu. Napełnienie pompki dozującej jest niezbędne jedynie przed podaniem pierwszej dawki.

Po napełnieniu pompki dozującej należy jednokrotnie wcisnąć tłok dozownika do końca, wyciskając 1,25 g produktu leczniczego ANDROTOP na dłoń, a następnie nałożyć go na ramiona i barki.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego ANDROTOP jest przeciwwskazane:

- w przypadku rozpoznania lub podejrzenia raka gruczołu krokowego lub raka sutka,
- jeśli pacjent ma uczulenie na testosteron lub którykolwiek z pozostałych składników pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy ANDROTOP należy stosować wyłącznie u chorych ze zdiagnozowanym hipogonadyzmem (hiper- i hipogonadotropicznym), pod warunkiem wykluczenia przed rozpoczęciem leczenia innej etiologii stwierdzanych objawów. Niedobór testosteronu powinien przejawiać się wyraźnymi cechami klinicznymi (zanik drugorzędowych cech płciowych, zmiana budowy ciała, osłabienie, zmniejszenie libido, zaburzenia wzrodu itp.) i powinien zostać potwierdzony dwoma oddzielnymi oznaczeniami testosteronu we krwi. Do chwili obecnej nie uzgodniono swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Jednakże należy wziąć pod uwagę fakt, że fizjologicznie stężenie tego hormonu we krwi maleje z wiekiem.

Ze względu na międzylaboratoryjną zmienność wyników badań wszystkie oznaczenia testosteronu powinny być wykonywane w tym samym laboratorium.

Produkt leczniczy ANDROTOP nie jest przeznaczony do leczenia niepłodności lub impotencji u mężczyzn.

Przed rozpoczęciem stosowania testosteronu wszyscy pacjenci muszą zostać poddani dokładnym badaniom mającym na celu wykluczenie ryzyka istniejącego raka gruczołu krokowego. U pacjentów poddawanych leczeniu testosteronem konieczne jest staranne i regularne kontrolowanie stanu gruczołu krokowego i sułków przy użyciu zalecanych metod (badanie *per rectum* i oznaczanie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. prostate specific antygen, PSA) w surowicy), co najmniej raz na rok oraz dwa razy na rok u osób w podeszłym wieku i pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (z czynnikami klinicznymi lub rodzinnymi).

Androgeny mogą przyspieszać rozwój subklinicznego raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Produkt leczniczy ANDROTOP należy stosować ostrożnie u tych pacjentów z chorobą nowotworową, u których występuje podwyższone ryzyko hiperkalcemii (i związanej z nią hiperkalciurii) ze względu na przerzuty do kości. U tych osób zaleca się regularne kontrolowanie stężenia wapnia we krwi.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, wątroby lub nerek albo chorobą niedokrwienną serca leczenie testosteronem może spowodować poważne powikłania w postaci obrzęków, przebiegających z zastoinową niewydolnością serca lub bez niej. W takim przypadku leczenie należy natychmiast przerwać. Ponadto może być konieczne zastosowanie leków moczopędnych. Produkt leczniczy ANDROTOP należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Testosteron może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, w związku z czym produkt leczniczy ANDROTOP należy stosować z zachowaniem ostrożności u mężczyzn z nadciśnieniem.

U pacjentów z trombofilią należy testosteron stosować ostrożnie ponieważ pojawiły się sprawozdania o epizodach trombotycznych u tego typu pacjentów w czasie terapii testosteronem w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu rynkowego.

Należy monitorować stężenie testosteronu na początku i regularnie podczas leczenia. Lekarze powinni indywidualnie dostosowywać dawkowanie w celu zapewnienia stężenia testosteronu występującego podczas prawidłowej czynności gonad.

Poza badaniami laboratoryjnymi stężenia testosteronu, u pacjentów otrzymujących długoterminowe leczenie androgenami należy również regularnie monitorować następujące parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny, hematokryt (pod kątem polycytemii), testy czynnościowe wątroby i profil lipidowy.

Doświadczenia dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego ANDROTOP u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Do chwili obecnej nie uzgodniono swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Jednakże należy wziąć pod uwagę fakt, że fizjologicznie stężenie tego hormonu we krwi maleje z wiekiem.

Produkt leczniczy ANDROTOP należy stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką i migreną, ponieważ może on nasilać te stany chorobowe.

Opublikowano doniesienia na temat zwiększonego ryzyka pojawienia się bezdechu sennego u osób z hipogonadyzmem leczonych estrami testosteronu, zwłaszcza jeżeli występują u nich takie czynniki ryzyka, jak otyłość i przewlekłe choroby układu oddechowego.

U pacjentów leczonych androgenami może dojść do zwiększenia wrażliwości na insulinę i konieczności zmniejszenia dawek leków przeciwcukrzycowych.

Niektóre objawy kliniczne: drażliwość, nerwowość, zwiększenie masy ciała, częste lub przedłużone erekcje mogą wskazywać na nadmierne narażenie na androgeny, co wymaga korekty dawkowania.

Jeżeli u pacjenta pojawią się bardzo nasilone reakcje w miejscu podania produktu leczniczego, należy zweryfikować konieczność kontynuowania terapii i w razie potrzeby ją przerwać.

Stosowanie dużych dawek androgenów egzogennych może zaburzać spermatogenezę poprzez zwrotne hamowanie wydzielania hormonu folikulotropowego (ang. follicle-stimulating hormone, FSH), wywierając potencjalnie szkodliwy wpływ na parametry nasienia, w tym liczbę plemników.

Sporadycznie u pacjentów z hipogonadyzmem leczonych androgenami może wystąpić i utrzymywać się ginekomastia.

Produkt leczniczy ANDROTOP nie powinien być stosowany przez kobiety ze względu na możliwe działania wirylizujące.

Sportowcom zwraca się uwagę na fakt, że niniejszy produkt leczniczy chroniony patentem zawiera substancję czynną (testosteron), która może dawać pozytywny wynik testów antydopingowych.

Możliwość przypadkowego przeniesienia testosteronu

Jeżeli nie zostaną zachowane odpowiednie środki ostrożności, testosteron w żelu może zostać przekazany innym osobom w trakcie bezpośredniego kontaktu przez skórę w dowolnym momencie po jego zastosowaniu, co może prowadzić do zwiększenia stężenia tego hormonu w surowicy i wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych (np. porostu włosów na twarzy i (lub) ciele, obniżenia głosu, nieregularności cyklu miesięczkowego u kobiet oraz przedwczesnego dojrzewania i powiększenia narządów płciowych u dzieci) w razie powtarzanego kontaktu (przypadkowa androgenizacja). W przypadku wystąpienia wirylizacji należy natychmiast przerwać leczenie do czasu ustalenia przyczyny.

Lekarz powinien dokładnie poinformować pacjenta o ryzyku przeniesienia testosteronu na inną osobę w trakcie kontaktu i przekazać mu zalecenia zapewniające bezpieczeństwo (patrz niżej). Produktu leczniczego ANDROTOP nie należy przepisywać pacjentom, u których istnieje znaczne ryzyko nieprzebrnięcia zaleceń zapewniających bezpieczeństwo (np. ciężki alkoholizm, nadużywanie leków, ciężkie zaburzenia psychiczne).

Potencjalne ryzyko przeniesienia testosteronu w trakcie kontaktu można znacznie ograniczyć (ale nie wyeliminować) dzięki noszeniu ubrań (takich jak koszula z rękawami) zakrywających miejsce nałożenia produktu leczniczego. Większość pozostałości testosteronu można usunąć z powierzchni skóry dzięki jej umyciu wodą z mydłem przed kontaktem z drugą osobą.

W związku z powyższym zaleca się zachowywanie następujących środków ostrożności:

Przez pacjenta:

- mycie rąk wodą z mydłem po nałożeniu żelu,
- przykrywanie miejsca nałożenia żelu ubraniem (np. koszulą z rękawami) po wyschnięciu produktu leczniczego,
- branie prysznic i dokładne umycie miejsca (miejszc) nałożenia żelu wodą z mydłem w celu usunięcia wszelkich pozostałości testosteronu przed przewidywanymi bliskimi kontaktami.

Przez osoby, które nie są leczone produktem leczniczym ANDROTOP:

- w razie kontaktu z miejscem nałożenia żelu, które nie zostało umyte i nie jest przykryte ubraniem, należy jak najszybciej umyć wodą z mydłem obszar skóry, na który mógł zostać przeniesiony testosteron,
- należy zgłosić lekarzowi pojawienie się takich objawów nadmiernego narażenia na androgeny, jak trądzik czy zmiany porostu i rozmieszczenia włosów.

Według badań *in vivo* nad wchłanianiem testosteronu z produktu leczniczego ANDROTOP wydaje się właściwe, aby pacjenci zachowali co najmniej 2 godziny przerwy pomiędzy nałożeniem żelu i wzięciem kąpieli lub prysznica. Wzięcie kąpieli lub prysznica od czasu do czasu po upływie od 2 do 6 godzin od nałożenia żelu nie powinno istotnie zmienić wyniku leczenia.

Aby zagwarantować bezpieczeństwo partnerce, pacjentowi należy zalecić na przykład umycie wodą z mydłem tego obszaru skóry, np. w trakcie prysznica, przed przystąpieniem do współżycia płciowego lub, jeżeli to niemożliwe, noszenie ubioru, takiego jak koszula lub podkoszulek, zakrywającego miejsce nałożenia w trakcie intymnych kontaktów.

Ponadto zaleca się noszenie ubioru przykrywającego miejsce nałożenia produktu leczniczego (np. koszuli z rękawami) podczas bliskich kontaktów z dziećmi, aby zapobiec ewentualnemu zanieczyszczeniu produktem leczniczym ich skóry.

Kobiety w ciąży muszą unikać wszelkich kontaktów z miejscami nałożenia produktu leczniczego ANDROTOP. Jeżeli partnerka pacjenta leczonego produktem leczniczym zajdzie w ciążę, pacjent musi ze wzmożoną uwagą przestrzegać zalecanych środków ostrożności (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z powodu zmian działania przeciwzakrzepowego (nasilone działanie doustnego leku przeciwzakrzepowego wskutek modyfikacji syntezy czynników krzepnięcia w wątrobie oraz kompetycyjnego zahamowania wiązania się tego produktu leczniczego z białkami osocza) zaleca się częstsze wykonywanie oznaczeń czasu protrombinowego oraz międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR). Pacjenci przyjmujący doustne leki przeciwzakrzepowe wymagają dokładnej kontroli, zwłaszcza przy rozpoczynaniu lub kończeniu leczenia androgenami.

Równoczesne podawanie testosteronu i ACTH lub kortykosteroidów może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęków. W związku z tym niniejsze produkty lecznicze należy podawać ostrożnie, zwłaszcza u osób z chorobami serca, nerek lub wątroby.

Wpływ na badania laboratoryjne: androgeny mogą zmniejszać stężenie globuliny wiążącej tyroksynę, co prowadzi do zmniejszenia stężenia T_4 w surowicy oraz do zwiększenia wychwytu T_3 i T_4 na żywicę. Jednakże stężenie wolnych hormonów tarczycy nie ulega zmianie i nie stwierdzono objawów klinicznych niewydolności gruczołu tarczowego.

U pacjentów leczonych androgenami zgłaszano zmiany w zakresie wrażliwości na insulinę, tolerancji glukozy, kontroli glikemii, stężenia glukozy i hemoglobiny glikozylowanej we krwi. U pacjentów chorych na cukrzycę może być konieczne zmniejszenie dawek leków przeciwcukrzycowych.

Zastosowanie kremu przeciwsłonecznego lub balsamu nie zmniejsza skuteczności produktu leczniczego.

Umycie miejsca nałożenia 2 godziny po zastosowaniu nie ma istotnego wpływu na stężenie testosteronu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy ANDROTOP przeznaczony jest wyłącznie do stosowania przez mężczyzn.

Produkt leczniczy ANDROTOP nie jest wskazany do stosowania przez kobiety, w tym kobiety w ciąży ani karmiące piersią z powodu potencjalnego wpływu wirylizującego na płód.

Kobiety w ciąży muszą unikać wszelkich kontaktów z miejscami nałożenia produktu leczniczego ANDROTOP (patrz punkt 4.4). W razie kontaktu należy jak najszybciej umyć wodą z mydłem okolice skóry narażoną na kontakt.

Stosowanie produktu leczniczego ANDROTOP może odwracalnie zaburzać spermatogenezę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy ANDROTOP nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania zalecanej dawki produktu leczniczego ANDROTOP w trakcie badań klinicznych były zaburzenia psychiczne i reakcje skórne w miejscu nałożenia.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłoszone w trwającym 182 dni okresie prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badania klinicznego III fazy dotyczącego produktu ANDROTOP, które występowały częściej w grupie stosującej produkt leczniczy ANDROTOP (n=234) niż w grupie placebo (n=40).

Tabela 2 Częstotliwość działań niepożądanych w badaniu III fazy produktu leczniczego ANDROTOP

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zalecane terminy	
	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100
Zaburzenia psychiczne	Objawy emocjonalne* (nagle zmiany nastroju, zaburzenia afektywne, złość, agresja, niecierpliwość, bezsenność, niezwykle sny, zwiększenie libido)	
Zaburzenia naczyniowe		Złośliwe nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, zapalenie żył
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka, rozdęcie brzucha, ból w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje skórne* (trądzik, łysienie, suchość skóry, zmiany skórne, kontaktowe zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, wysypka, nadwrażliwość w miejscu nałożenia, świąd w miejscu nałożenia)	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Ginekomastia, zaburzenia sutka, ból jąder, zwiększona częstotliwość erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk ciastowaty
Wyniki badań laboratoryjnych	Zwiększenie stężenia PSA, zmniejszenie hematokrytu lub stężenia hemoglobiny	

* Grupa zdarzeń

Ze względu na zawartość alkoholu w produkcie leczniczym jego częste nakładanie na skórę może powodować podrażnienia i suchość skóry.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu dla produktu leczniczego ANDROTOP. Ponieważ działania niepożądane są zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieokreślonej wielkości, nie można w sposób wiarygodny oszacować częstości ich występowania ani ustalić pewnego związku przyczynowego z narażeniem na produkt leczniczy.

Tabela 3 Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych dotyczących produktu leczniczego ANDROTOP

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane - Zalecane terminy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Polycytemia, niedokrwistość
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, depresja, zaburzenia lękowe, agresja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje
Zaburzenia naczyniowe	Rozszerzenie naczyń krwionośnych (uderzenia gorąca), zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje w miejscu nałożenia, trądzik, łysienie, potliwość, nadmierne owłosienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia, zaburzenia jąder, powiększenie prostaty, oligospermia, łagodny rozrost gruczołu krokowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, obrzęk, złe samopoczucie
Wyniki badań laboratoryjnych	Zwiększenie masy ciała, zwiększone stężenie PSA, zwiększony hematokryt, zwiększone stężenie hemoglobiny

Następujące działania niepożądane zgłaszano po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu dla produktów zawierających testosteron.

Tabela 4 Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających testosteron.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane - Zalecane terminy
	Często ≥ 1/100 do < 1/10
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększony hematokryt, zwiększenie liczby krwinek czerwonych, zwiększone stężenie hemoglobiny

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W literaturze przedstawiono dane dotyczące tylko jednego przypadku ostrego przedawkowania testosteronu po wstrzyknięciu produktu leczniczego. Był to przypadek udaru mózgu u pacjenta z dużym stężeniem testosteronu w osoczu, wynoszącym 114 ng/ml (395 nmol/l). Osiągnięcie tak wysokiego stężenia testosteronu we krwi jest bardzo mało prawdopodobne przy podaniu przezskórnym.

Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje przerwanie stosowania produktu leczniczego ANDROTOP oraz odpowiednie leczenie wspomagające i objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: androgeny. Kod ATC: G03BA03.

Endogenne androgeny wydzielane przez jądra, w tym testosteron, a także jego główny metabolit dihydrotestosteron (DHT), odpowiadają za rozwój zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych oraz za zachowanie drugorzędowych cech płciowych (stymulacja porostu włosów, obniżenie głosu, rozwój libido). Androgeny wywierają również ogólny wpływ na anabolizm białek, rozwój mięśni szkieletowych i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu oraz odpowiadają za zmniejszenie wydalania azotu, sodu, potasu, chlorków, fosforanów i wody z moczem.

Testosteron zmniejsza wydzielanie gonadotropin przez przysadkę.

Oddziaływanie testosteronu na niektóre narządy docelowe pojawia się po obwodowej konwersji tego hormonu do estradiolu, który z kolei wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrach komórek docelowych, np. komórek przysadki, komórek tłuszczowych, komórek mózgu, komórek kostnych oraz komórek Leydiga w jądrach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Przez skórę wchłania się około 1% do 8,5% dawki testosteronu po zastosowaniu produktu leczniczego ANDROTOP.

Po wchłonięciu przez skórę testosteron przenika drogą dyfuzji do krążenia ogólnego, gdzie utrzymuje się jego względnie stałe stężenie w czasie 24-godzinnego cyklu.

Stężenie testosteronu we krwi stale się zwiększa, począwszy od pierwszej godziny od jego podania, osiągając stan stacjonarny od drugiego dnia. Dobowe zmiany stężenia testosteronu mają wtedy podobną amplitudę, jak zmiany obserwowane w ramach rytmu okołodobowego wydzielania endogennego testosteronu. Dlatego droga przezskórna pozwala na uniknięcie nagłego zwiększenia stężenia produktu leczniczego we krwi w trakcie jego dystrybucji, typowego w przypadku stosowania produktu leczniczego w zastrzykach. Nie prowadzi to do uzyskania większego niż fizjologiczne stężenia hormonów steroidowych w wątrobie, w przeciwieństwie do doustnej terapii androgenowej.

Podanie 5 g produktu leczniczego ANDROTOP prowadzi do średniego zwiększenia stężenia testosteronu w osoczu o około 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l).

Po zakończeniu leczenia stężenie testosteronu zaczyna się zmniejszać po upływie około 24 godzin od ostatniej dawki. Stężenie to powraca do wartości wyjściowej po upływie około 72 do 96 godzin od podania ostatniej dawki.

Najważniejszymi czynnymi metabolitami testosteronu są dihydrotestosteron i estradiol.

Testosteron jest wydzielany przede wszystkim z moczem w postaci sprzężonych metabolitów testosteronu, a niewielka ilość jest wydalana w postaci niezmienionej z kałem.

Na zakończenie trwającego 112 dni okresu leczenia w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym III fazy, podczas którego występowała możliwość dostosowania dawki produktu leczniczego ANDROTOP w oparciu o całkowite stężenie testosteronu, u 81,6% (CI 75,1–87,0%) pacjentów stwierdzono całkowite stężenie testosteronu w zakresie prawidłowym dla młodych mężczyzn z zachowaną czynnością gonad (300–1000 ng/dl). U pacjentów stosujących produkt leczniczy ANDROTOP codziennie średnie (\pm SD) dobowe stężenie testosteronu w dniu 112 (C_{av}) wynosiło 561 (\pm 259) ng/dl, średnia wartość C_{max} wynosiła 845 (\pm 480) ng/dl, a średnia wartość C_{min} wynosiła 334 (\pm 155) ng/dl. Odpowiadające im stężenia w dniu 182 (okres prowadzony metodą podwójnie ślepej próby) wynosiły C_{av} 536 (\pm 236) ng/dl, średnia wartość C_{max} 810 (\pm 497) ng/dl i średnia wartość C_{min} 330 (\pm 147) ng/dl.

Na zakończenie trwającego 264 dni okresu leczenia w otwartym badaniu klinicznym III fazy, podczas którego występowała możliwość dostosowania dawki produktu leczniczego ANDROTOP w oparciu o całkowite stężenie testosteronu, u 77 % (CI 69,8–83,2%) pacjentów stwierdzono całkowite stężenie testosteronu w zakresie prawidłowym dla młodych mężczyzn z zachowaną czynnością gonad (300–1000 ng/dl).

U pacjentów stosujących produkt leczniczy ANDROTOP codziennie średnie (\pm SD) dobowe stężenie testosteronu w dniu 266 (C_{av}) wynosiło 459 (\pm 218) ng/dl, średnia wartość C_{max} wynosiła 689 (\pm 414) ng/dl, a średnia wartość C_{min} wynosiła 305 (\pm 121) ng/dl. Odpowiadające im stężenia w dniu 364 (przedłużony etap otwarty) wynosiły C_{av} 454 (\pm 193) ng/dl, średnia wartość C_{max} 698 (\pm 382) ng/dl i średnia wartość C_{min} 302 (\pm 126) ng/dl.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem modelu mutacji powrotnych (test Ames) oraz z zastosowaniem komórek jajnika chomika chińskiego stwierdzono, że testosteron nie wykazuje właściwości mutagennych. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych zaobserwowano związek pomiędzy terapią androgenową i rozwojem niektórych nowotworów. Dane z doświadczeń na szczurach wykazały zwiększoną częstość występowania raka gruczołu krokowego po leczeniu testosteronem.

Wiadomo, że hormony płciowe ułatwiają rozwój niektórych nowotworów wywoływanych przez znane kancerogeny. Nie stwierdzono powiązania pomiędzy tymi odkryciami i rzeczywistym ryzykiem u ludzi.

U szczurów, psów i zwierząt z rzędu naczelnych po podaniu egzogenego testosteronu zgłaszano zaburzenia spermatogenezy, które były odwracalne po przerwaniu leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karbomer 980
Mirystynian izopropylu

96% etanol
Wodorotlenek sodu
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielodawkowy pojemnik (składający się ze zbiorniczka z polipropylenu z torebką wyłożoną LDPE) z pompką dozującą, zawierający 88 g żelu, dostarczający co najmniej 60 dawek.

Wielkość opakowania:

1 pojemnik na pudełko

Dostarczany w opakowaniach zawierających 1, 2, 3 lub 6 pojemników

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Besins Healthcare
Avenue Louise 287
1050 Brussels
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2018