

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Andriol 40 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Andriol contiene testosterone undecanoato, un estere dell'acido grasso dell'ormone naturale testosterone.

Ciascuna capsula contiene

Principio attivo: 40,0 mg di testosterone undecanoato, che è equivalente a 25,3 mg di testosterone, dissolto in una miscela di olio di ricino e propilene glicole monolaurato.

Eccipienti con effetti noti: Giallo tramonto (E110, FD&C giallo n. 6) olio di ricino e propilene glicole monolaurato (E477). Questo medicinale contiene 117,2 mg di propilene glicole monolaurato per ogni capsula. Tale quantità corrisponde a 34,5 mg di propilene glicole che è equivalente a 0,5 mg/kg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.

Capsule molli, lucide, ovali, trasparenti, di colore arancione, con un contenuto oleoso giallo, con impressa la scritta ORG DV3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo maschile, quando il deficit di testosterone è stato confermato dal quadro clinico e dalle analisi biochimiche.

Andriol è indicato in particolare:

- dopo castrazione;
- nell'eunucoidismo;
- nell'impotenza di origine endocrina;
- nella sindrome climaterica maschile con diminuzione della libido;
- in alcuni tipi di sterilità stante l'azione del testosterone sulla spermatogenesi.

La terapia con testosterone può inoltre essere indicata nelle forme di osteoporosi dovute ad insufficienza androgenica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In generale, la dose deve essere adeguata in base alla risposta di ciascun paziente.

Adulti

Normalmente si inizia con un dosaggio di 120-160 mg al giorno per 2-3 settimane.

Successivamente, tenuto conto degli effetti clinici ottenuti durante le prime settimane di terapia, il dosaggio può essere ridotto a 40-120 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Andriol nei bambini non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Le capsule vanno ingerite senza essere masticate, con un po' di acqua.

Per assicurarsi l'assorbimento, Andriol deve essere assunto con un pasto; è preferibile prendere la dose giornaliera metà al mattino e metà alla sera.

Nel caso che il numero delle capsule da ingerire sia dispari, la maggior parte di esse va presa nella mattinata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Carcinoma prostatico o mammario noto o sospetto (vedere paragrafo 4.4).

Iperensione, sindrome nefrosica, gravi disfunzioni epatiche, anamnesi di tumori primari del fegato, ipercalcemia e ipercalcemia consolidate (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Esame medico

Nei pazienti che ricevono Andriol, i medici devono prendere in considerazione di monitorare i seguenti parametri, prima dell'inizio del trattamento, ad intervalli trimestrali, per i primi 12 mesi, e successivamente annuali:

- Esame digitale rettale (EDR) della prostata e la determinazione del valore del PSA per escludere l'eventuale presenza di ipertrofia prostatica benigna e di carcinoma subclinico alla prostata (vedere paragrafo 4.3)
- Ematocrito ed emoglobina per escludere una policitemia.

I livelli di testosterone devono essere monitorati al basale e a intervalli regolari durante il trattamento. I medici devono aggiustare la dose su base individuale da paziente a paziente per garantire il mantenimento di livelli eugonadici di testosterone.

Nei pazienti sottoposti a una terapia androgenica a lungo termine devono essere monitorati a intervalli regolari anche i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina ed ematocrito, parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

Condizioni che necessitano di supervisione

I pazienti, specialmente anziani, con le seguenti condizioni devono essere monitorati in caso di:

- **ipercalcemia e/o condizioni che portano a ipercalcemia quali nefropatie, carcinoma prostatico, mammario, altri tumori e metastasi scheletriche** (vedere paragrafo 4.3). L'ipercalcemia può verificarsi anche in corso di trattamento con androgeni. L'ipercalcemia deve prima essere trattata in modo appropriato e, dopo il ripristino dei normali livelli di calcio, la terapia ormonale può essere ripresa.
- **Condizioni di comorbidità** – Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può indurre complicanze gravi caratterizzate da edema con o senza scompenso cardiaco congestizio. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.
I pazienti che hanno avuto infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, epatica o renale, ipertensione, epilessia o emicrania devono essere monitorati a causa del rischio di peggioramento o di recidiva. In tali casi, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.
Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Andriol deve essere utilizzato con cautela nei soggetti ipertesi.
- **Diabete mellito** – Gli androgeni in generale e Andriol possono migliorare la tolleranza al glucosio nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.5).

- **Terapia anticoagulante** – Gli androgeni in generale e Andriol possono potenziare l'azione anticoagulante degli agenti di tipo cumarinico (vedere paragrafo 4.5).
- **Disturbi della coagulazione** – Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti con trombofilia o con fattori di rischio per la tromboembolia venosa (TEV), poiché ci sono stati studi e segnalazioni di post-marketing di eventi trombotici (ad esempio trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi oculare) in questi pazienti durante la terapia con testosterone. Nei pazienti trombofilici, i casi di TEV sono stati segnalati anche durante il trattamento anticoagulante, pertanto la prosecuzione del trattamento con testosterone dopo il primo evento trombotico deve essere valutata attentamente. In caso di prosecuzione del trattamento, vanno prese misure aggiuntive per minimizzare il rischio individuale di TEV.
- **Apnea notturna** – Non vi è evidenza sufficiente per una raccomandazione in merito alla sicurezza del trattamento con esteri del testosterone negli uomini con apnea notturna. Nei pazienti con fattori di rischio quali sovrappeso o malattie polmonari croniche è necessaria una attenta valutazione medica e cautela.

Deve essere evitata una stimolazione tale da aumentare l'attività nervosa, mentale e fisica in modo superiore alla capacità cardiovascolare del paziente.

Se insorge priapismo o altri segni di eccessiva stimolazione sessuale, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia si può verificare una riduzione del PBI (Protein Bound Iodine); tale dato non ha però alcun significato clinico.

È da sconsigliare nell'impotenza psichica poiché il suo impiego prolungato può portare ad ipotrofia dei testicoli di per sé normali e perfettamente funzionanti.

Eventi avversi

Se si manifestano reazioni avverse associate all'uso di androgeni (vedere paragrafo 4.8), si deve interrompere il trattamento con Andriol e, alla risoluzione del disturbo, si deve riprenderlo con una dose più bassa.

Uso (improprio) nello sport

Pazienti che partecipano a competizioni disciplinate dall'Agenzia mondiale antidoping (WADA) devono consultare il codice WADA prima di usare questo medicinale in quanto Andriol può interferire con i test antidoping. L'uso improprio degli androgeni per migliorare la capacità nello sport comporta gravi rischi per la salute e deve essere scoraggiato.

Abuso di farmaci e dipendenza

Testosterone è stato oggetto di abuso, tipicamente a dosi più elevate di quelle raccomandate per l'(le) indicazione(i) approvata(e) e in associazione ad altri steroidi androgeni anabolizzanti. L'abuso di testosterone e altri steroidi androgeni anabolizzanti può portare a reazioni avverse gravi, compresi: eventi cardiovascolari (in alcuni casi ad esito fatale), eventi epatici e/o psichiatrici. L'abuso di testosterone può causare sintomi di dipendenza e di astinenza a seguito di riduzione significativa della dose o interruzione improvvisa dell'uso. L'abuso di testosterone e altri steroidi androgeni anabolizzanti comporta gravi rischi per la salute e deve essere scoraggiato.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età prepubere la crescita staturale e lo sviluppo sessuale devono essere monitorati in quanto gli androgeni in generale e Andriol ad alti dosaggi possono accelerare la saldatura delle epifisi e lo sviluppo sessuale.

Anziani

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Andriol in pazienti di età superiore a 65 anni. Attualmente non vi è accordo sui valori di riferimento di testosterone specifici per l'età. Tuttavia, si deve considerare che i livelli sierici di testosterone diminuiscono fisiologicamente con l'aumento dell'età.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Andriol contiene olio di ricino. Può causare disturbi gastrici e diarrea.

Andriol contiene propilene glicole monolaurato. Può causare sintomi simili a quelli causati dall'alcol.

Andriol contiene Giallo Tramonto (E110, FD&C Giallo n. 6). Può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I livelli di testosterone possono essere diminuiti dagli induttori enzimatici e aumentati dagli inibitori enzimatici. Pertanto, può rendersi necessario un aggiustamento della dose di Andriol.

Insulina e altri medicinali antidiabetici

Gli androgeni possono aumentare la tolleranza al glucosio e ridurre la necessità di insulina o altri medicinali antidiabetici nei pazienti diabetici (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con diabete mellito devono pertanto essere monitorati specialmente all'inizio o alla fine del trattamento e ad intervalli periodici durante il trattamento con Andriol.

Terapia anticoagulante

Dosi elevate di androgeni possono potenziare l'azione anticoagulante di agenti di tipo cumarinico (vedere paragrafo 4.4). Pertanto durante la terapia è richiesto uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina e, se necessario, una riduzione della dose degli anticoagulanti.

ACTH o corticosteroidi

La somministrazione concomitante di testosterone e ACTH o corticosteroidi può aumentare la formazione di edema; pertanto l'associazione di questi principi attivi deve essere effettuata con cautela, specialmente nei pazienti con malattia cardiaca o epatica o in pazienti predisposti all'edema (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con i test di laboratorio

Gli androgeni possono ridurre i livelli di globulina legante la tiroxina con conseguente riduzione dei livelli sierici totali di T4 ed un aumento della captazione di T3 e T4 su resina. I livelli di ormone tiroideo libero rimangono tuttavia invariati e non si ha evidenza clinica di disfunzione tiroidea.

Andriol deve essere assunto con un pasto per assicurare l'assorbimento (vedere paragrafo 4.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Negli uomini il trattamento con androgeni può portare a disturbi della fertilità sopprimendo la formazione di sperma (vedere paragrafo 4.8).

Gravidanza e allattamento

Il trattamento con Andriol è destinato esclusivamente all'uso negli uomini, pertanto non deve essere usato da donne in gravidanza o che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3). Se usato durante la gravidanza Andriol espone il feto a rischio di virilizzazione (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Andriol non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state associate con la terapia androgenica in generale. È riportato il termine MedDRA più appropriato per descrivere un determinato evento avverso.

Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non nota
---	---------------	-----------------

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		Cancro della prostata ¹
Patologie del sistema emolinfopoietico		Policitemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Peso aumentato	Ritenzione di liquidi, ritenzione di sodio
Disturbi psichiatrici		Depressione, nervosismo, alterazione dell'umore, aumento della libido, diminuzione della libido
Patologie vascolari		Iperensione
Patologie gastrointestinali		Nausea
Patologie epatobiliari		Funzionalità epatica anormale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, acne
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia, oligospermia, priapismo, iperplasia prostatica benigna ²
Esami diagnostici	Aumento dell'ematocrito, aumento della conta eritrocitaria, aumento dell'emoglobina	Alterazione dei lipidi ³ , aumento del PSA

¹ Progressione di un cancro della prostata subclinico

² Ingrossamento della prostata (rispetto alle dimensioni normali)

³ Diminuzione dei livelli sierici di C-LDL, C-HDL e trigliceridi

Durante l'uso di Andriol, in alcuni pazienti sono stati riportati diarrea e dolore o disturbo addominale.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età prepubere che usano androgeni sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4): precoce sviluppo sessuale, aumento della frequenza delle erezioni, ingrossamento del pene e prematura saldatura delle epifisi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La tossicità acuta del testosterone è bassa.

In caso di sovradosaggio è possibile osservare priapismo reversibile.

In caso di insorgenza di sintomi e segni di sovradosaggio (ad es. policitemia, priapismo) il trattamento deve essere interrotto fino alla scomparsa della sintomatologia, e potrà eventualmente essere ripreso ad un dosaggio più basso.

Un sovradosaggio di Andriol può causare disturbi gastrointestinali provocati dall'olio di ricino, il trattamento consiste in misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, androgeni, derivati del 3-ossandrostene. Codice ATC: G03BA03

L'azione farmacologica, tipica degli androgeni, è stata studiata nell'animale con il test di Hershberger.

Meccanismo d'azione

Il trattamento con Andriol in uomini affetti da ipogonadismo ripristina in modo dose-dipendente il testosterone sierico totale e biodisponibile a livelli entro l'intervallo di normalità.

Effetti farmacodinamici

Il trattamento comporta anche un aumento delle concentrazioni sieriche di diidrotestosterone (DHT) ed estradiolo (E2), nonché una diminuzione della globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH).

Efficacia e sicurezza clinica

Il trattamento con Andriol dà luogo ad un miglioramento dei sintomi da carenza di testosterone, sia nei giovani che negli uomini adulti affetti da ipogonadismo. Inoltre, il trattamento aumenta la densità minerale ossea. Il trattamento migliora anche la funzionalità sessuale, compresi la libido e la funzionalità erettile. Il trattamento riduce in modo dose-dipendente i livelli sierici di C-LDL, C-HDL e trigliceridi e aumenta l'emoglobina e l'ematocrito, mentre non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti degli enzimi epatici e del PSA. Il trattamento può determinare un aumento della dimensione della prostata, tuttavia non sono stati osservati effetti avversi sui sintomi prostatici.

Popolazione pediatrica

Negli adolescenti con ritardo costituzionale della crescita e della pubertà, il trattamento con Andriol innanzitutto accelera la crescita e induce lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Andriol, una parte importante del principio attivo testosterone undecanoato viene co-assorbita con il solvente lipofilo dall'intestino nel sistema linfatico, aggirando così parzialmente l'inattivazione di primo passaggio da parte del fegato. Andriol deve essere assunto con un pasto normale o colazione per garantirne l'assorbimento. La biodisponibilità è di circa il 7%.

Distribuzione

Il testosterone undecanoato viene rilasciato dal sistema linfatico nel plasma e idrolizzato a testosterone. Somministrazioni orali multiple di Andriol 80 mg in ipogonadismo maschile ha dato luogo ad un aumento clinicamente significativo del testosterone totale, con una concentrazione media di 12 nmol/l (C_{avg}) e livelli di picco di 11-60 nmol/l (C_{max}), che si manifestano dopo 2-6 ore (t_{max}). I livelli plasmatici di testosterone rimangono elevati per almeno 8 ore. Nei test in vitro, il testosterone ed il testosterone undecanoato mostrano un elevato (oltre 97%) legame non specifico con le proteine plasmatiche e con la globulina legante gli ormoni sessuali.

Biotrasformazione

Il testosterone undecanoato viene idrolizzato, nel plasma e nei tessuti, a testosterone androgeno maschile naturale. Il testosterone viene successivamente metabolizzato in diidrotestosterone ed estradiolo, che sono ulteriormente metabolizzati attraverso le vie normali.

Eliminazione

L'escrezione avviene principalmente attraverso le urine sotto forma di coniugati di etiocolanolone e androsterone.

Eliminazione: fecale per il 54-78%; urinaria per il 10-39% di cui circa la metà nelle prime 24 ore.

Linearità

La linearità della dose è stata dimostrata per un intervallo di dose di 40-160 mg/die.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ del testosterone undecanoato è superiore a 4.000 mg/kg p.o. La somministrazione ripetuta è ben tollerata nel cane e nel ratto: durante lo svolgimento della sperimentazione cronica non si sono osservati casi letali, né si sono osservati effetti diversi da quelli attribuibili all'attività ormonale. In particolare, a differenza di quanto avviene con i derivati del testosterone alchilato in C17, non si sono osservati effetti indesiderati sulla funzionalità epatica. Studi sulla tossicologia della riproduzione non hanno evidenziato alcuna anomalia, ad eccezione di una riduzione della fertilità, dovuta alla soppressione della spermatogenesi, risultata completamente reversibile.

Nessuna anomalia è stata osservata nei ratti nati da genitore trattato con testosterone undecanoato.

Mutagenesi: i test di Ames e del micronucleo non hanno evidenziato alcuna attività mutagena del prodotto.

I dati preclinici con androgeni non rivelano in generale rischi per l'uomo. È stato dimostrato che l'utilizzo di androgeni in specie diverse causa la virilizzazione dei genitali esterni dei feti femminili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Ciascuna capsula molle contiene 175,8 mg di **olio di ricino**. Inoltre, questo medicinale contiene 117,2 mg di **propilene glicole monolaurato (E477)** in ogni capsula. Tale quantità corrisponde a 34,5 mg di propilene glicole che è equivalente a 0,5 mg/kg.

Ingredienti dell'involucro della capsula

Glicerina, **giallo tramonto (E110, FD&C giallo n. 6)** e gelatina.

Inchiostro di stampa

Opacode WB®

Sostanze ausiliarie

Trigliceridi a catena media e lecitina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C: non refrigerare o congelare; conservare nella confezione originale e tenere il blister nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una scatola di Andriol contiene 3 o 6 bustine di alluminio, ciascuna contenente un blister da 10 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151
00189 Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

40 mg capsule molli, 30 capsule N° 024585010
40 mg capsule molli, 60 capsule N° 024585034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: aprile 1982
Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO