

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Axxeron 30 mg/1,5 ml soluzione cutanea.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un'attivazione della pompa rilascia 1,5 ml di soluzione contenenti 30 mg di testosterone.

1 ml di soluzione contiene 20 mg testosterone.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione cutanea.

Soluzione chiara, incolore e priva di profumo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Axxeron è indicato per gli uomini adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso negli uomini adulti e anziani

La dose iniziale raccomandata di Axxeron è pari a 60 mg di testosterone (3 ml o un'erogazione della pompa pari a 30 mg applicata a ciascuna delle ascelle) una volta al giorno, all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Axxeron non deve essere applicato in altre parti del corpo.

L'applicazione deve essere effettuata sulla pelle pulita, asciutta ed integra, sotto le ascelle.

Per assicurare che il dosaggio sia corretto, dopo l'inizio della terapia devono essere misurate le concentrazioni sieriche di testosterone per assicurare che siano raggiunte le concentrazioni desiderate. Deve essere prelevato un campione di sangue almeno 14 giorni dopo l'inizio del trattamento o un aggiustamento della dose. Questo campione di sangue deve essere prelevato tra le 2-8 ore dopo che il paziente ha applicato la sua dose giornaliera di Axxeron. Se la routine quotidiana della zona sottoascellare del paziente subisce delle variazioni significative, il paziente deve contattare il medico perché può essere necessario misurare di nuovo le concentrazioni sieriche di testosterone come descritto sopra. Variazioni significative nella routine quotidiana della zona sottoascellare comprendono:

- cambiamenti nella cura abituale della zona sottoascellare, tra cui iniziare o interrompere la rasatura e iniziare, interrompere o cambiare un deodorante/un antitraspirante
- variazioni significative della sudorazione, specialmente subito dopo l'applicazione

Se la concentrazione sierica di testosterone misurata è sotto l'intervallo di normalità, la dose giornaliera di Axxeron può essere aumentata da 60 mg di testosterone (3 ml, equivalenti a due erogazioni della pompa) a

90 mg (4,5 ml, equivalenti a 3 erogazioni della pompa) oppure da 90 mg (4,5 ml) fino ad un massimo di 120 mg (6 ml, equivalenti a quattro erogazioni della pompa). Dosaggi maggiori di Axxeron determinano concentrazioni sieriche di testosterone più alte sebbene l'aumento possa non essere proporzionale all'aumento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Dose massima raccomandata

La dose massima raccomandata è pari a 120 mg al giorno (6 ml, equivalenti a quattro erogazioni della pompa). Tuttavia l'esperienza nel trattamento applicando dosi pari a 120 mg è limitata dato che solo una piccola proporzione di pazienti negli studi clinici (10 pazienti in totale) è stata trattata con la più alta dose pari a 120 mg (vedere paragrafo 5.2). L'uso della dose di 120 mg deve essere preso in considerazione solo per i pazienti che non hanno raggiunto uno stato di eugonadismo con la dose di 90 mg.

E' necessario il monitoraggio della concentrazione sierica di testosterone (14 giorni dopo un aggiustamento della dose e regolarmente durante il trattamento a lungo termine, ogni 3-6 mesi nel primo anno o con cadenza annuale, dopo che il paziente è stabilizzato). Se la concentrazione sierica di testosterone supera l'intervallo di normalità, la dose giornaliera deve essere diminuita di 30 mg (1,5 ml). La massima dose giornaliera pari a 120 mg non deve essere superata.

La terapia deve essere interrotta se la concentrazione sierica di testosterone supera in maniera costante l'intervallo di normalità con la dose più bassa pari a 30 mg (1,5 ml, equivalenti ad una erogazione della pompa) o se non può essere raggiunta una concentrazione sierica di testosterone all'interno dell'intervallo di normalità con la dose più alta pari a 120 mg (6 ml, equivalenti a 4 erogazioni della pompa).

Compromissione renale o epatica

Non sono stati effettuati studi formali con Axxeron che includevano pazienti con compromissione renale o epatica. (Vedere paragrafo 4.4)

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Axxeron nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita.

Modo di somministrazione

Per uso cutaneo.

Axxeron è una soluzione che viene applicata sotto le ascelle usando uno specifico applicatore (vedere paragrafo 6.6). I pazienti non devono applicare Axxeron con le dita o le mani. Se i pazienti sono soliti usare un antitranspirante o un deodorante, allora questo deve essere applicato prima dell'applicazione di Axxeron per prevenire la contaminazione dell'antitranspirante o del deodorante e ridurre il rischio di trasferimento.

I pazienti devono essere avvisati di non rilasciare mai più di una erogazione della pompa (1,5 ml) all'interno del contenitore dell'applicatore. Dosi più alte si ottengono ripetendo l'applicazione.

Dose giornaliera prescritta	Numero di erogazioni della pompa	Applicazione
30 mg di testosterone (1,5 ml)	1 (una volta al giorno)	Applicare una sola volta sotto un'ascella (destra OPPURE sinistra).
60 mg di testosterone (3,0 ml)	2 (una volta al giorno)	Applicare una volta sotto l'ascella sinistra e una volta sotto l'ascella destra.
90 mg di testosterone (4,5 ml)	3 (una volta al giorno)	Applicare una volta sotto l'ascella sinistra e una volta sotto l'ascella destra, aspettare che il prodotto si asciughi e poi applicare di nuovo una volta sotto l'ascella sinistra OPPURE sotto l'ascella destra.
120 mg di testosterone (6,0 ml)	4 (una volta al giorno)	Applicare una volta sotto l'ascella sinistra e una volta sotto l'ascella destra, aspettare che il prodotto si asciughi e poi applicare di nuovo una volta sotto l'ascella sinistra E una

		volta sotto l'ascella destra.
--	--	-------------------------------

I pazienti devono essere avvisati che, dopo aver applicato la soluzione, la superficie di applicazione deve essere lasciata asciugare per tre minuti prima di vestirsi. Evitare la vicinanza a fuoco, fiamme ed evitare di fumare fino a quando la soluzione non si sia asciugata poiché che Axxeron è infiammabile.

I pazienti devono essere avvisati di lavarsi bene le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione di Axxeron.

Poiché lavarsi dopo l'applicazione di Axxeron rimuove il testosterone dalla pelle, i pazienti devono essere avvisati di non lavarsi, fare la doccia o nuotare per almeno 6 ore dopo aver applicato Axxeron. Se capita di lavarsi fino a 6 ore dopo l'applicazione, l'assorbimento del testosterone può essere ridotto.

4.3 Controindicazioni

Carcinoma accertato o sospetto della prostata o carcinoma mammario.

Donne in stato di gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza o che allattano (vedere paragrafo 4.6).

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gli androgeni possono accelerare la progressione di un cancro sub-clinico della prostata e l'iperplasia prostatica benigna.

Axxeron non deve essere usato dalle donne a causa di possibili effetti virilizzanti.

Prima di iniziare un trattamento a base di testosterone, tutti i pazienti devono essere sottoposti a un esame approfondito al fine di escludere il rischio di cancro della prostata preesistente. Nei pazienti sottoposti a trattamento con testosterone va eseguito almeno una volta l'anno o due volte l'anno nei soggetti anziani e nei pazienti a rischio (quelli con fattori clinici o familiari) un monitoraggio attento e regolare della ghiandola prostatica (esplorazione digitale rettale e determinazione del PSA [Antigene Specifico Prostatico] nel siero) e della mammella secondo le metodiche raccomandate almeno una volta all'anno e due volte all'anno nei pazienti anziani e a rischio (che presentano fattori clinici o familiari).

Axxeron deve essere usato solo se l'ipogonadismo (iper- ed ipogonadotropo) è stato dimostrato e se prima di iniziare il trattamento sono state escluse altre eziologie responsabili dei sintomi. L'insufficienza di testosterone deve essere dimostrata in modo chiaro da segni clinici (regressione dei caratteri sessuali secondari, cambiamento dell'immagine corporea, astenia, riduzione della libido, disfunzione erettile, etc.) e confermata da 2 distinte misurazioni di testosterone nel sangue.

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Axxeron 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. 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.

Aumenti dell'ematocrito possono richiedere una riduzione della dose o l'interruzione della terapia con testosterone. Un aumento dell'ematocrito può aumentare il rischio di evento trombo embolico. Variazioni del profilo sierico dei lipidi possono richiedere un aggiustamento della dose o l'interruzione della terapia con testosterone.

Con elevate dosi di androgeni esogeni, la spermatogenesi può essere soppressa attraverso un meccanismo di inibizione a feedback dell'ormone ipofisario follicolo-stimolante (FSH) che potrebbe causare effetti avversi sui parametri spermatici, tra cui la conta spermatica.

Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o con 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. Non sono stati condotti studi per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di Axxeron nei pazienti con compromissione renale o epatica.

Occasionalmente si sviluppa ginecomastia che talvolta persiste nei pazienti trattati con androgeni per l'ipogonadismo.

Sono stati pubblicati casi di aumentato rischio di apnea notturna negli uomini ipogonadici trattati con testosterone, specialmente nei soggetti con fattori di rischio come l'obesità o una patologia polmonare cronica.

Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti con epilessia ed emicrania poiché può aggravare queste condizioni.

Il testosterone deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da cancro e a rischio di ipercalcemia (e ipercalcemia associata), dovuta a metastasi ossee. In tali pazienti si raccomanda un regolare monitoraggio delle concentrazioni sieriche del calcio.

Nel caso in cui il paziente sviluppi una grave reazione a livello della sede di applicazione, il trattamento deve essere rivalutato e, se necessario, interrotto.

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Axxeron deve essere usato con cautela nei soggetti ipertesi.

Nei pazienti trattati con androgeni che, a seguito della terapia sostitutiva, raggiungono concentrazioni plasmatiche di testosterone normali, possono verificarsi variazioni della sensibilità all'insulina.

Alcuni segni clinici: irritabilità, nervosismo, aumento di peso, erezioni prolungate o frequenti possono essere indicativi di un'eccessiva esposizione agli androgeni e richiedere una misurazione del livello di testosterone.

Axxeron non è un trattamento per la sterilità maschile o per l'impotenza negli uomini con normali livelli sierici di testosterone.

La soluzione cutanea è infiammabile. I pazienti devono essere avvisati di evitare fiamme libere o di fumare fino a quando la dose applicata di Axxeron non si sia asciugata.

Potenziale trasferimento

La soluzione di testosterone può essere trasferita ad altre persone attraverso uno stretto contatto cutaneo in qualsiasi momento dopo la somministrazione, determinando un aumento dei livelli sierici del testosterone ed eventuali effetti avversi in caso di contatto ripetuto. Nelle donne questo può causare crescita di peli sul viso e/o sul corpo, abbassamento del timbro della voce, irregolarità del ciclo mestruale; nei bambini può causare pubertà prematura e aumento della dimensione dei genitali in caso di contatto ripetuto (androgenizzazione involontaria). Se si verifica virilizzazione, la terapia con testosterone deve essere interrotta immediatamente fino a quando la causa non sia stata identificata.

Il rischio di trasferimento è sostanzialmente ridotto (ma non eliminato) indossando indumenti (come una maglia a maniche lunghe) che coprano la superficie di applicazione. La maggior parte del testosterone residuo viene rimosso dalla superficie cutanea lavando con acqua e sapone prima del contatto.

Il medico deve informare accuratamente il paziente circa il rischio di trasferimento del testosterone e le istruzioni di sicurezza (vedi sotto). Axxeron non deve essere prescritto ai pazienti con un maggiore rischio di non osservanza delle istruzioni di sicurezza (per esempio grave alcolismo, abuso di sostanze stupefacenti, gravi disturbi psichiatrici e bambini).

Di conseguenza, si raccomandano le seguenti precauzioni:

Per il paziente:

- Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione della soluzione.
- Coprire la sede di applicazione con degli indumenti (come una maglia maniche lunghe) una volta che la soluzione è asciugata.
- Fare la doccia e lavare accuratamente la superficie di applicazione con acqua e sapone per rimuovere qualsiasi residuo di testosterone prima di qualunque situazione in cui si prevede la possibilità di contatto cutaneo.

Per le persone non in trattamento con Axxeron:

- In caso di contatto con una sede di applicazione che non è stata lavata né coperta con indumenti, lavare il prima possibile la superficie cutanea in cui il testosterone potrebbe essere stato trasferito, usando acqua e sapone.
- Segnalare lo sviluppo di segni di eccessiva esposizione androgenica, quali l'acne o una modificazione della peluria.

Per migliorare la sicurezza della partner, il paziente deve essere avvisato di indossare una maglia a maniche lunghe che copra la sede di applicazione durante il contatto o di fare una doccia e lavare accuratamente la superficie di applicazione con sapone e acqua prima del rapporto sessuale.

Inoltre, si raccomanda di indossare indumenti (come una maglia a maniche lunghe) che coprano la sede di applicazione durante il contatto con bambini per evitare il trasferimento ai bambini.

Le donne in gravidanza devono evitare qualsiasi contatto con le sedi di applicazione di Axxeron. In caso di gravidanza della partner, il paziente deve fare ancora più attenzione alle precauzioni per l'uso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Con la somministrazione di androgeni sono state riportate variazioni della sensibilità all'insulina, della tolleranza al glucosio, del controllo glicemico, del glucosio ematico e dell'emoglobina glicosilata. Nei pazienti diabetici le necessità di impiego di farmaci potrebbero cambiare.

Quando gli androgeni sono usati in contemporanea con gli anticoagulanti, l'effetto degli anticoagulanti può aumentare. È raccomandato un più frequente monitoraggio dell'INR e del tempo di protrombina nei pazienti che assumono anticoagulanti, soprattutto all'inizio e alla fine della terapia androgenica.

La somministrazione concomitante di testosterone e ACTH o corticosteroidi può incrementare la ritenzione di liquidi e deve essere attentamente monitorata, in particolare nei pazienti affetti da malattie cardiache, renali o epatiche.

Interazioni con le analisi di laboratorio: gli androgeni possono ridurre i livelli di globulina legante la tiroxina determinando una riduzione dei valori sierici di T4 totale e un aumento della captazione della resina di T3 e T4. I valori degli ormoni tiroidei liberi rimangono invariati e non evidenziano segni clinici di disfunzione tiroidea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Axxeron è destinato all'uso solo negli uomini.

Gravidanza

Axxeron è controindicato nelle donne in gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in gravidanza devono evitare qualsiasi contatto con le sedi di applicazione di Axxeron (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'esposizione del feto agli androgeni può determinare vari gradi di effetti virilizzanti. In caso di contatto, lavare con acqua e sapone il prima possibile.

Allattamento

Axxeron è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente in uno studio clinico che è stato esteso fino a 120 giorni con Axxeron, sono state reazioni a livello del sito di somministrazione (14,9 %). La maggior parte di queste reazioni è stata lieve e non ha portato alla sospensione della terapia.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella sotto elenca le reazioni avverse riportate durante uno studio clinico di fase III in aperto su 155 uomini con ipogonadismo trattati con Axxeron fino a 120 giorni.

Definizione della frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		
		Follicolite
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		
	Ipercolesterolemia, Alterazioni a carico del metabolismo glucidico ¹	Iperidrosi, Ipertrigliceridemia, Aumento del peso
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
	Irritazione, Ansia, Sbalzi di umore, Insonnia	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
	Capogiri, Emicrania, Mal di testa	Parestesia
<i>Patologie vascolari</i>		
	Aumento della pressione sanguigna	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
	Diarrea, Nausea, Vomito	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
	Acne, patologie dell'epidermide e del	

	derma ²	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		
		Tensione mammaria, Tumore della prostata
<i>Esami diagnostici</i>		
	Aumento dell'ematokrito, aumento della conta eritrocitaria, aumento dell'emoglobina, aumento del PSA	Aumento del testosterone ematico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Reazioni a livello del sito di somministrazione ³		

(1) Le alterazioni a carico del metabolismo glucidico includono aumento del glucosio ematico, aumento dell'emoglobina glicosilata e diabete Tipo 2.

(2) Include ipercheratosi, secchezza della cute, eruzione cutanea, rash papulare, prurito, tensione cutanea, disturbi della pigmentazione, eritema (qualsiasi sede) e eritema

(3) Include irritazione, eritema, edema e calore a livello della sede di applicazione.

Sulla base della letteratura, altre reazioni indesiderate che sono probabilmente o possibilmente correlate all'uso di testosterone sono elencate nella seguente tabella:

Classificazione per sistemi ed organi	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Alterazioni delle analisi di laboratorio (policitemia, lipidi), Aumento della creatinina ematica
Patologie endocrine	Aumento della distribuzione della peluria di tipo maschile, Irsutismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Alterazione degli elettroliti (ritenzione di sodio, potassio, cloruro, calcio, fosfato inorganico, acqua) con un dosaggio elevato o un trattamento prolungato, aumento dell'appetito, edema
Disturbi psichiatrici	Disturbi dell'umore, Nervosismo, Ostilità
Patologie del sistema nervoso	Amnesia, Iperestesia, Alterazione dell'olfatto, Alterazione del gusto
Patologie vascolari	Diminuzione della pressione diastolica, Rossore, Vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Peggioramento dell'apnea del sonno, Dispnea
Patologie epatobiliari	Alterazione dei test di funzionalità epatica/degli enzimi epatici (inclusa la bilirubina) ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, Orticaria, Perdita di colore dei capelli, Reazioni cutanee inclusa seborrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari, Dolore muscolare
Patologie renali e urinarie	Disturbi alla prostata, Peggioramento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, Compromissione della minzione, Infezione urinaria, Ostruzione del tratto urinario
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Virilizzazione dei feti, neonati, bambini e donne, Danno fetale, Ginecomastia/mastodinia, Sensibilità ai capezzoli, Alterazioni della libido, Maggiore frequenza di erezioni, Soppressione della spermatogenesi può essere osservata con alte dosi di testosterone, Riduzione della dimensione dei testicoli/atrofia testicolare, Priapismo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Reazioni di ipersensibilità, Astenia, Malessere

somministrazione	
Esami diagnostici	Riduzione del HDL

- (1) Altri rari effetti indesiderati noti associati al trattamento con testosterone includono neoplasie epatiche.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non è stato riportato nessun caso di sovradosaggio con Axxeron. Il trattamento del sovradosaggio consisterebbe nell'interruzione dell'uso di Axxeron insieme con un'appropriata terapia sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Androgeni, codice ATC: G03B A03

Gli androgeni endogeni, il testosterone e il diidrotestosterone (DHT), sono responsabili della normale crescita e sviluppo degli organi sessuali maschili e del mantenimento delle caratteristiche sessuali secondarie. Questi effetti includono la crescita e lo sviluppo della prostata, delle vesciche seminali, del pene e dello scroto, lo sviluppo della distribuzione della peluria maschile sul viso, petto, ascelle, pube; ingrossamento della laringe, l'ispessimento delle corde vocali, alterazioni della muscolatura corporea e della distribuzione del grasso.

Una secrezione insufficiente di testosterone dovuta a insufficienza testicolare, a una patologia ipofisaria o ad un deficit dell'ormone di rilascio delle gonadotropine o dell'ormone luteinizzante causa nell'uomo ipogonadismo e una bassa concentrazione sierica di testosterone. I sintomi associati con bassi livelli di testosterone includono un calo del desiderio sessuale con o senza disfunzione erettile, stanchezza, perdita di massa muscolare, depressione dell'umore e regressione dei caratteri sessuali secondari. Il ripristino dei livelli di testosterone nel range di normalità può portare miglioramenti nel tempo della massa muscolare, dell'umore, del desiderio sessuale, della libido e della funzione sessuale, comprese la prestazione sessuale e il numero di erezioni spontanee.

Durante la somministrazione di testosterone esogeno a uomini normali, il rilascio del testosterone endogeno può essere ridotto attraverso una inibizione a feedback dell'ormone ipofisario luteinizzante (LH). Con elevate dosi di androgeni esogeni, la spermatogenesi può anche essere soppressa attraverso l'inibizione dell'ormone ipofisario follicolo stimolante (FSH).

La somministrazione di androgeni causa ritenzione di sodio, azoto, potassio, fosforo e riduce l'escrezione urinaria di calcio. E' stato riportato che gli androgeni aumentano l'anabolismo delle proteine e diminuiscono il catabolismo delle proteine. Il bilancio dell'azoto è migliorato solamente quando c'è un sufficiente apporto di calorie e proteine. E' stato riportato che gli androgeni stimolano la produzione dei globuli rossi del sangue aumentando la produzione di eritropoietina.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Axxeron in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipogonadismo maschile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nello studio in aperto di fase III, alla fine di un periodo di trattamento di 120 giorni durante il quale la dose di Axxeron poteva essere determinata sulla base delle concentrazioni di testosterone totale, l'84% degli uomini aveva livelli di testosterone totale all'interno del normale range degli uomini giovani eugonadici (300 - 1050 ng/dl). Nei pazienti trattati con una dose giornaliera di Axxeron pari a 60 mg di testosterone (3 ml) la concentrazione giornaliera di testosterone media (\pm SD) al giorno 15 è stata (Cavg) pari a 454 (\pm 221) ng/dl, la Cmax media è stata 743 (\pm 500) ng/dl e la Cmin media è stata 257 (\pm 106) ng/dl. Le corrispondenti concentrazioni al giorno 120 sono state Cavg pari a 506 (\pm 175) ng/dl, la Cmax media pari a 839 (\pm 436) ng/dl e la Cmin media a 288 (\pm 115) ng/dl.

L'esperienza di somministrazione della dose più alta, 120 mg, negli studi clinici è limitata a solo una piccola percentuale di pazienti (10 pazienti in totale), i quali non avevano raggiunto livelli eugonadici dopo una dose giornaliera di 90 mg. Sette di questi 10 pazienti hanno successivamente raggiunto livelli eugonadici usando la dose di 120 mg.

Assorbimento

Axxeron rilascia quantità fisiologiche di testosterone, producendo livelli circolanti di testosterone che sono vicini ai normali livelli osservati negli uomini sani. Axxeron fornisce un rilascio continuo di testosterone nelle 24 ore di intervallo successivo all'applicazione sottoascellare. L'assorbimento può essere influenzato dal lavaggio fino a 6 ore dopo l'applicazione. Possono essere osservate differenze di assorbimento anche con l'uso di un deodorante/antitranspirante o a seguito della rasatura sotto le ascelle (vedere paragrafo 4.2). Un limitato assorbimento da parte di altri soggetti può verificarsi tramite trasferimento per contatto della pelle (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi in vitro con Axxeron hanno mostrato che il 97% della dose indicata è rilasciata nella cute usando la pompa e l'applicatore. Sulla cute, l'etanolo e il 2-propanolo evaporano lasciando il testosterone e l'octisalato e il testosterone viene rilasciato nella circolazione sistemica nel tempo. Non sono stati condotti studi clinici per valutare il tempo esatto a cui sono raggiunte le concentrazioni allo stato stazionario. In generale, si può presumere che le concentrazioni sieriche allo stato stazionario siano raggiunte entro due settimane dalla somministrazione giornaliera. I risultati dello studio di Fase 2 hanno indicato un effetto dose-dipendente, sebbene l'aumento dell'esposizione al testosterone non sia proporzionale all'aumento della dose. L'esperienza dell'uso di Axxeron in pazienti non-caucasici è limitata e pertanto non può essere escluso che la biodisponibilità del testosterone possa essere differente rispetto ai pazienti caucasici.

Distribuzione

Il testosterone circolante è principalmente legato nel siero alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG, sex hormone-binding globulin) e all'albumina. Circa il 40% del testosterone plasmatico è legato alla SHBG, il 2-3% rimane non legato (libero) e il resto è legato all'albumina e ad altre proteine. Il testosterone legato all'albumina si dissocia facilmente ed è considerato biologicamente attivo. Il legame con la SHBG è tuttavia solido. Pertanto, la concentrazione del testosterone sierico bioattivo è costituita dalla frazione libera e da quella legata all'albumina.

Metabolismo

Esiste una considerevole variazione dell'emivita del testosterone nel siero, da 10 a 100 minuti, secondo quanto riportato in letteratura. Il testosterone viene metabolizzato a vari 17-chetosteroidi attraverso due diverse vie. I principali metaboliti attivi del testosterone sono l'estradiolo e il DHT.

Eliminazione

Dopo somministrazione intramuscolare, circa il 90% di una dose di testosterone è escreta nelle urine come coniugati del testosterone e dei suoi metaboliti con l'acido glucuronico e l'acido solforico; circa il 6% della dose è escreta nelle feci, prevalentemente nella forma non coniugata. L'inattivazione del testosterone avviene principalmente nel fegato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici presenti in letteratura non hanno evidenziato effetti diversi da quelli riconducibili al profilo ormonale del testosterone.

Il testosterone è risultato non mutageno *in vitro* usando il modello della mutazione inversa (test di Ames) o le cellule ovariche di criceto. Negli animali di laboratorio è stata trovata una correlazione tra il trattamento androgenico e alcuni tumori. I dati sperimentali nei ratti hanno mostrato un aumento dell'incidenza del tumore della prostata dopo trattamento con testosterone.

E' noto che gli ormoni sessuali facilitano lo sviluppo di certi tumori indotti da agenti cancerogeni noti. Non è stata stabilita alcuna correlazione tra questi dati e il rischio effettivo per l'uomo.

Studi sulla fertilità nei roditori e nei primati hanno dimostrato che il trattamento con il testosterone può compromettere la fertilità sopprimendo la spermatogenesi in modo dose dipendente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Octisalato
Povidone
Alcol isopropilico
Etanolo 96%

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto è infiammabile e deve essere tenuto lontano da fiamme libere e da tutte le fonti di combustione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polipropilene bianco con un sacchetto interno flessibile di polietilene con una pompa di dosaggio di 1,5 ml.

L'applicatore è costituito da una parte in polipropilene predisposta per essere presa con la mano e una parte superiore con un applicatore in silicone opaco e un tappo in polipropilene.

Ogni flacone contiene 110 ml di soluzione che corrispondono almeno a 60 erogazioni.

Confezione costituita da un singolo flacone e confezione multipla costituita da tre flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Quando iniziano un nuovo flacone di Axxeron, i pazienti devono caricare la pompa premendola per tre volte, scartando tutto il prodotto erogato direttamente in un lavandino o in una toilette e poi lavando via il liquido accuratamente.

Dopo il caricamento, i pazienti devono premere la pompa completamente una sola volta (una attivazione) per rilasciare 1,5 ml (30 mg di testosterone) del prodotto all'interno del contenitore dell'applicatore.

Tenendo l'applicatore in posizione verticale, i pazienti devono metterlo sotto l'ascella e passarlo con movimento costante verso il basso e poi verso l'alto sotto l'ascella. Se la soluzione gocciola o scorre via, può essere raccolta con l'applicatore.

Dopo l'uso, l'applicatore deve essere risciacquato sotto l'acqua corrente per 15 secondi e poi asciugato con un panno. L'applicatore e il tappo sono poi riposti sul flacone per la conservazione.

Veda il Manuale per l'Utilizzatore per ulteriori istruzioni su come usare l'applicatore.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento di Axxeron.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041224015 "30 mg/1,5 ml soluzione cutanea", 1 flacone da 110 ml in Pp con pompa dosatrice con applicatore

041224027 "30 mg/ 1,5 ml soluzione cutanea" 3 flaconi da 110 ml in Pp con pompa dosatrice con applicatore

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco