

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TESTOGEL 50 mg, gel in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina da 5 g contiene 50 mg di testosterone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel in bustina.

Gel incolore trasparente o leggermente opalescente in bustina.

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 (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Adulti e anziani

La dose raccomandata è 5 g di gel (50 mg di testosterone) applicato una volta al giorno, più o meno alla stessa ora, preferibilmente al mattino. La dose giornaliera sarà adattata su parere del medico in funzione della risposta clinica o biologica del singolo paziente senza superare i 10 g di gel al giorno. L'aggiustamento della posologia deve essere ottenuto con 2,5 g di gel alla volta. L'applicazione deve essere effettuata dal paziente stesso, sulla pelle pulita, asciutta e sana, su entrambe le spalle o braccia o sull'addome.

Una volta aperta la bustina, tutto il contenuto dovrà essere estratto e applicato immediatamente sulla pelle. Il gel va semplicemente distribuito con delicatezza sulla cute per formare uno strato sottile. Non è necessario strofinare. Lasciare asciugare il prodotto per almeno 3-5 minuti prima di rivestirsi. Dopo l'applicazione lavarsi le mani con acqua e sapone.

Non applicare sui genitali perché l'alto contenuto di alcool può provocare irritazioni locali.

Lo stadio di equilibrio delle concentrazioni plasmatiche di testosterone viene raggiunto approssimativamente il 2° giorno di trattamento con Testogel. Al fine di poter adeguare la dose di testosterone, è necessario misurare la testosteronemia la mattina prima dell'applicazione a partire dal 3° giorno successivo all'inizio del trattamento (una settimana sembra ragionevole). Se la

concentrazione plasmatica di testosterone supera il livello desiderato, è possibile ridurre la posologia. In caso di concentrazione bassa, la posologia potrà essere aumentata, senza superare i 10 g di gel al giorno.

Bambini

Testogel non è indicato per i bambini e non è stato sottoposto a studi clinici nei ragazzi di età inferiore ai 18 anni.

4.3 Controindicazioni

Testogel è controindicato:

- in caso di cancro della prostata presunto o confermato, o di carcinoma mammario
- in caso di nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non somministrare Testogel se non è stata dimostrata una condizione di ipogonadismo (iper- e ipogonadotrofo) e se prima di iniziare il trattamento non sono state escluse altre eziologie che potrebbero essere all'origine della sintomatologia. L'insufficienza di testosterone deve essere dimostrata in modo chiaro da segni clinici (regressione dei caratteri sessuali secondari, cambiamento dell'immagine corporea, astenia, diminuzione della libido, disfunzione erettile, etc.) e confermata da due dosaggi separati della testosteronemia. Al momento non sono stati stabiliti all'unanimità i valori di riferimento del testosterone specifici per l'età. Bisogna però tenere conto che, per fattori fisiologici, i livelli plasmatici di testosterone si riducono con l'aumentare dell'età.

A causa della variabilità dei valori delle analisi di laboratorio, tutte le misurazioni dei livelli di testosterone vanno effettuate presso lo stesso laboratorio.

Testogel non è indicato per il trattamento della sterilità maschile o dell'impotenza.

Prima di utilizzare un trattamento a base di testosterone, tutti i pazienti devono sottoporsi a un esame approfondito al fine di escludere qualsiasi rischio di cancro della prostata preesistente. Nei pazienti sottoposti a trattamento con testosterone va eseguito almeno una volta l'anno, e 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 e del petto secondo i metodi raccomandati (esame rettale digitale e valutazione del PSA nel siero).

Gli androgeni possono accelerare l'evoluzione di un cancro subclinico della prostata e dell'iperplasia prostatica benigna.

Testogel deve essere utilizzato con prudenza nei pazienti oncologici a rischio di ipercalcemia (e ipercalcemia associata) dovuta a metastasi ossee. In tali pazienti si raccomanda un regolare monitoraggio della calcemia.

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. Potrebbe inoltre rendersi necessaria una terapia diuretica.

Testogel va impiegato con prudenza nei pazienti con cardiopatia ischemica.

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

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, ematocrito (per rilevare un'eventuale policitemia), parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

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

Testogel va usato con cautela nei pazienti con problemi di epilessia ed emicrania perché può aggravare queste condizioni.

In letteratura sono riportati casi di rischio di aumento di apnea notturna nei soggetti ipogonadici sottoposti a trattamento con gli esteri di testosterone, in particolare in soggetti che presentano fattori di rischio, quali obesità e patologia respiratoria cronica.

Nei pazienti trattati con androgeni e che raggiungono livelli plasmatici di testosterone normali a seguito della terapia di sostituzione, si può osservare un miglioramento della sensibilità all'insulina.

Taluni segni clinici come irritabilità, nervosismo, aumento di peso, erezioni prolungate o frequenti possono essere sintomatici di un'eccessiva esposizione agli androgeni e richiedere un adattamento della posologia.

Se il paziente manifesta reazioni gravi al sito di applicazione, il trattamento va riesaminato e, se necessario, interrotto.

Gli atleti devono essere informati del fatto che questa specialità contiene un principio attivo (testosterone) che potrebbe indurre una reazione positiva dei test anti-doping.

Testogel non è indicato per le donne a causa dei possibili effetti di tipo virilizzante.

Potenziale trasferimento del testosterone

Se non si prendono le dovute precauzioni, il gel di testosterone può essere trasferito ad altre persone in caso di stretto contatto cutaneo, con conseguente aumento dei livelli plasmatici di testosterone e potenziali effetti indesiderati (ad es. crescita di peli sul viso e/o sul corpo, alterazione del timbro della voce, irregolarità del ciclo mestruale) nel caso di contatto ripetuto (androgenizzazione involontaria).

Il medico deve informare bene il paziente del rischio di trasferimento del testosterone e delle precauzioni di sicurezza che vanno adottate (vedere di seguito). Testogel non va prescritto in pazienti che potrebbero non attenersi alle istruzioni di sicurezza (ad es. grave alcolismo, uso di sostanze stupefacenti, gravi disturbi psichiatrici).

Il trasferimento del testosterone si evita indossando indumenti che coprano la zona di applicazione o facendosi una doccia prima del contatto.

Si raccomandano pertanto le seguenti precauzioni:

*** per il paziente:**

- lavarsi le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione del gel,**
- lasciar asciugare il gel e ricoprire la zona di applicazione con dei vestiti,**
- fare una doccia prima di qualunque situazione in cui si preveda la possibilità di contatto.**

- * per le persone non sottoposte a trattamento con Testogel:**
- in caso di contatto con la zona di applicazione non lavata o non coperta con abiti, lavare appena possibile con acqua e sapone la superficie cutanea sulla quale ha potuto avere luogo il trasferimento di testosterone,
 - segnalare il manifestarsi di segni di eccessiva esposizione agli androgeni, come insorgenza di acne o modificazione dell'apparato pilifero.

In considerazione di quanto emerso dagli studi *in vitro* di assorbimento del testosterone effettuati con Testogel, risulta preferibile che i pazienti rispettino un periodo di almeno 6 ore dall'applicazione del gel prima di fare un bagno o una doccia. Tuttavia, un bagno o una doccia fatti occasionalmente in un periodo compreso tra una e 6 ore dall'applicazione del gel non dovrebbero influenzare in modo rilevante il corso del trattamento.

Al fine di garantire la sicurezza della partner, al paziente va raccomandato ad esempio di osservare un lungo intervallo tra l'applicazione di Testogel e il rapporto sessuale, di indossare una maglietta che vada a coprire la zona di applicazione durante il periodo di contatto o di fare una doccia prima del rapporto sessuale.

Inoltre, si raccomanda di indossare una maglietta, che copra il sito di applicazione, durante il contatto con i bambini, per evitare di contaminare la cute dei bambini.

Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con le zone di applicazione di Testogel. In caso di gravidanza della partner, il paziente deve osservare con maggiore attenzione le precauzioni d'impiego (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Anticoagulanti orali

Variazione dell'attività anticoagulante (aumento dell'effetto dell'anticoagulante orale mediante modifica della sintesi epatica dei fattori della coagulazione e inibizione competitiva a livello dei legami delle proteine plasmatiche).

Si raccomanda un esame più frequente del tempo di protrombina e dell'INR. I pazienti che assumono anticoagulanti orali richiedono un monitoraggio attento, in special modo in occasione dell'inizio o dell'interruzione del trattamento androgeno.

La somministrazione concomitante di testosterone e di ATCH o di corticosteroidi può aumentare il rischio di manifestazioni edematose. Di conseguenza, questi medicinali devono essere somministrati con prudenza, in particolare nei pazienti affetti da malattie cardiache, renali o epatiche.

Interazione con le analisi di laboratorio: gli androgeni possono ridurre i livelli di globulina legante la tiroxina e, di conseguenza, diminuire le concentrazioni sieriche di T4 e aumentare la captazione della T3 e T4 su resina. I valori degli ormoni tiroidei liberi restano comunque invariati e non evidenziano segni clinici di insufficienza tiroidea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Testogel è destinato esclusivamente all'impiego maschile.

Testogel è controindicato durante la gravidanza o l'allattamento. Non sono stati effettuati studi clinici su questo tipo di trattamento nella donna.

Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con le zone di applicazione di Testogel (vedere paragrafo 4.4). Il prodotto può avere effetti dannosi di tipo virilizzante sul feto. In caso di contatto, lavare con acqua e sapone appena possibile.

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

Non sono stati condotti studi per stabilire gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alla posologia consigliata di 5 g di gel al giorno, gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono costituiti da reazioni cutanee (10%): reazioni al sito di applicazione, eritemi, acne, pelle secca.

Gli effetti indesiderati osservati in una percentuale compresa tra l'1 e il < 10% dei pazienti sottoposti a trattamento con Testogel in studi clinici controllati sono elencati nella tabella seguente:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse comuni (> 1/100, < 1/10)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Alterazioni delle analisi di laboratorio (policitemia, lipidi), aumento dell'ematocrito, aumento della conta eritrocitaria, aumento dell'emoglobina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalee
Patologie renali e urinarie	Disturbi alla prostata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, mastodinia
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, parestesia, amnesia, iperestesia
Disturbi psichiatrici	Turbe dell'umore
Patologie vascolari	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, orticaria

Nei pazienti trattati per ipogonadismo, si osservano frequenti fenomeni di ginecomastia, talvolta persistente.

Altri effetti indesiderati noti dei trattamenti a base di testosterone per via orale o per iniezione riferiti in letteratura sono riportati nella tabella che segue.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento ponderale, alterazioni degli elettroliti (ritenzione di sodio, cloruro, potassio, calcio, fosfati inorganici e acqua) durante il trattamento ad alto dosaggio e/o prolungato
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari
Patologie del sistema nervoso	Nervosismo, depressione, ostilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Apnea notturna
Patologie epatobiliari	In casi molto rari, ittero e anomalie dei test di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Possono verificarsi diverse reazioni cutanee, tra cui acne, seborrea e calvizie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Alterazioni della libido, aumento della frequenza delle erezioni; la terapia con alte dosi di preparati a base di testosterone spesso interrompe o riduce in modo reversibile la spermatogenesi, con conseguente riduzione della dimensione dei testicoli; la terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo in rari casi provoca erezioni dolorose e persistenti (priapismo), anomalie della prostata, cancro della prostata,* ostruzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	La somministrazione di testosterone ad alte dosi o a lungo termine aumenta occasionalmente gli episodi di ritenzione dei liquidi ed edema; possono verificarsi reazioni di ipersensibilità.

*I dati relativi all'associazione tra la terapia con testosterone e il rischio di cancro della prostata non sono conclusivi.

Altri noti effetti indesiderati rari associati a dosi eccessive di testosterone includono neoplasie epatiche.

Applicazioni frequenti sulla pelle possono provocare irritazioni e secchezza della cute dovute alla presenza di alcool.

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

In letteratura è descritto un solo caso di sovradosaggio acuto di testosterone in seguito a iniezione. Si è trattato di un caso di incidente cerebrovascolare in un paziente che presentava un'elevata concentrazione plasmatica di testosterone pari a 114 ng/ml (395 nmol/l). È del tutto improbabile che il trattamento per via transdermica possa comportare il raggiungimento di tali concentrazioni plasmatiche di testosterone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, codice ATC: G03BA03.

Gli androgeni endogeni, soprattutto il testosterone e il suo metabolita principale DHT, secreti dai testicoli, sono responsabili dello sviluppo degli organi genitali esterni e interni e del mantenimento dei caratteri sessuali secondari (sviluppo della peluria, alterazione del timbro della voce, comparsa della libido); dell'azione generale sull'anabolismo delle proteine; dello sviluppo della muscolatura scheletrica e della distribuzione del grasso corporeo; della riduzione dell'eliminazione di azoto, sodio, potassio, cloro, fosforo e acqua attraverso le urine.

Il testosterone non induce lo sviluppo testicolare: riduce la secrezione ipofisaria di gonadotropine.

Gli effetti del testosterone in alcuni organi si manifestano dopo la conversione periferica del testosterone in estradiolo che poi si lega ai recettori per gli estrogeni nel nucleo della cellula bersaglio, ad es. le cellule ipofisarie, adipose, cerebrali, ossee e testicolari di Leydig.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento percutaneo del testosterone varia dal 9% al 14% circa della dose applicata.

Successivamente all'assorbimento percutaneo, il testosterone si diffonde nella circolazione sistemica con concentrazioni relativamente costanti nelle ventiquattr'ore.

La concentrazione serica di testosterone aumenta fin dalla prima ora successiva all'applicazione per raggiungere una situazione di equilibrio a partire dal secondo giorno. Le variazioni quotidiane della concentrazione di testosterone presentano dunque un'ampiezza analoga a quelle osservate nel corso del ritmo circadiano del testosterone endogeno. La via di somministrazione percutanea evita così i picchi di distribuzione sanguigna indotti dalle iniezioni e, contrariamente all'androgenoterapia per via orale, non induce concentrazioni epatiche dello steroide superiori a quelle fisiologiche.

La somministrazione di 5 g di Testogel corrisponde a un aumento medio del tasso di testosterone pari a circa 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) nel plasma.

In seguito a sospensione del trattamento, la diminuzione delle concentrazioni di testosterone ha inizio circa 24 ore dopo l'ultima applicazione. Il ripristino delle concentrazioni di base si verifica nelle 72-96 ore successive all'ultima somministrazione.

I principali metaboliti attivi del testosterone sono il diidrotestosterone e l'estradiolo.

Il testosterone viene escreto per la maggior parte nell'urina e nelle feci sotto forma di metaboliti del testosterone coniugato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il testosterone si è dimostrato non mutageno *in vitro* utilizzando il modello delle mutazioni inverse (test di Ames) o le cellule ovariche di criceto. Gli studi condotti su animali da laboratorio hanno evidenziato una relazione tra il trattamento a base di androgeni e certi tipi di tumori. I dati degli esperimenti sui topi hanno mostrato un aumento delle incidenze di cancro alla prostata dopo il trattamento con testosterone.

È noto che gli ormoni sessuali facilitano lo sviluppo di certe forme tumorali indotte da agenti cancerogeni noti. Non è stata stabilita alcuna correlazione tra questi dati e il rischio effettivo per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomer 980
Isopropile miristato
Etanolo 96%
Sodio idrossido
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 g in bustina (PET/alluminio/LDPE).

Scatole contenenti 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL

3, rue du Bourg l'Abbé

75003 PARIGI

Francia

Rappresentante locale

Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 - Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astuccio contenente 1 bustina	monodose	AIC N° 035864127
Astuccio contenente 2 bustine	monodose	AIC N° 035864139
Astuccio contenente 7 bustine	monodose	AIC N° 035864141
Astuccio contenente 10 bustine	monodose	AIC N° 035864154
Astuccio contenente 14 bustine	monodose	AIC N° 035864166
Astuccio contenente 28 bustine	monodose	AIC N° 035864178
Astuccio contenente 30 bustine	monodose	AIC N° 035864180
Astuccio contenente 50 bustine	monodose	AIC N° 035864192
Astuccio contenente 60 bustine	monodose	AIC N° 035864204
Astuccio contenente 90 bustine	monodose	AIC N° 035864216
Astuccio contenente 100 bustine	monodose	AIC N° 035864228

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Pagina 9 di 17

Documento reso disponibile da AIFA il 28/07/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TESTOGEL 25 mg, gel in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una bustina da 2,5 g contiene 25 mg di testosterone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel in bustina.

Gel incolore trasparente o leggermente opalescente in bustina.

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 (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso cutaneo.

Adulti e anziani

La dose raccomandata è 5 g di gel (50 mg di testosterone) applicato una volta al giorno, più o meno alla stessa ora, preferibilmente al mattino. La dose giornaliera sarà adattata su parere del medico in funzione della risposta clinica o biologica del singolo paziente, senza superare i 10 g di gel al giorno. L'aggiustamento della posologia deve essere ottenuto con 2,5 g di gel alla volta. L'applicazione deve essere effettuata dal paziente stesso, sulla pelle pulita, asciutta e sana, su entrambe le spalle o braccia o sull'addome.

Una volta aperta la bustina, tutto il contenuto dovrà essere estratto e applicato immediatamente sulla pelle. Il gel va semplicemente distribuito con delicatezza sulla cute per formare uno strato sottile. Non è necessario strofinare. Lasciare asciugare il prodotto per almeno 3-5 minuti prima di rivestirsi. Dopo l'applicazione lavarsi le mani con acqua e sapone.

Non applicare sui genitali perché l'alto contenuto di alcool può provocare irritazioni locali.

Lo stadio di equilibrio delle concentrazioni plasmatiche di testosterone viene raggiunto approssimativamente il 2° giorno di trattamento con Testogel. Al fine di poter adeguare la dose di testosterone, è necessario misurare la testosteronemia la mattina prima dell'applicazione a partire dal 3° giorno successivo all'inizio del trattamento (una settimana sembra ragionevole). Se la concentrazione plasmatica di testosterone supera il livello desiderato, è possibile ridurre la posologia. In caso di concentrazione bassa, la posologia potrà essere aumentata, senza superare i 10 g di gel al giorno.

Bambini

Testogel non è indicato per i bambini e non è stato sottoposto a studi clinici nei ragazzi di età inferiore ai 18 anni.

4.3 Controindicazioni

Testogel è controindicato:

- in caso di cancro della prostata presunto o confermato, o di carcinoma mammario
- in caso di nota ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non somministrare Testogel se non è stata dimostrata una condizione di ipogonadismo (iper- e ipogonadotrofo) e se prima di iniziare il trattamento non sono state escluse altre eziologie che potrebbero essere all'origine della sintomatologia. L'insufficienza di testosterone deve essere dimostrata in modo chiaro da segni clinici (regressione dei caratteri sessuali secondari, cambiamento dell'immagine corporea, astenia, diminuzione della libido, disfunzione erettile, ecc.) e confermata da due dosaggi separati della testosteronemia. Al momento non sono stati stabiliti all'unanimità i valori di riferimento del testosterone specifici per l'età. Bisogna però tenere conto che, per fattori fisiologici, i livelli plasmatici di testosterone si riducono con l'aumentare dell'età.

A causa della variabilità dei valori delle analisi di laboratorio, tutte le misurazioni dei livelli di testosterone vanno effettuate presso lo stesso laboratorio.

Testogel non è indicato per il trattamento della sterilità maschile o dell'impotenza.

Prima di utilizzare un trattamento a base di testosterone, tutti i pazienti devono sottoporsi a un esame approfondito al fine di escludere qualsiasi rischio di cancro della prostata preesistente. Nei pazienti sottoposti a trattamento con testosterone va eseguito almeno una volta l'anno, e 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 e del petto secondo i metodi raccomandati (esame rettale digitale e valutazione del PSA nel siero).

Gli androgeni possono accelerare l'evoluzione di un cancro subclinico della prostata e dell'iperplasia prostatica benigna.

Testogel deve essere utilizzato con prudenza nei pazienti oncologici a rischio di ipercalcemia (e ipercalcemia associata) dovuta a metastasi ossee. In tali pazienti si raccomanda un regolare monitoraggio della calcemia.

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.

Potrebbe inoltre rendersi necessaria una terapia diuretica.

Testogel va impiegato con prudenza nei pazienti con cardiopatia ischemica.

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

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 (per rilevare

un'eventuale policitemia), parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

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

Testogel va usato con cautela nei pazienti con problemi di epilessia ed emicrania perché può aggravare queste condizioni.

In letteratura sono riportati casi di rischio di aumento di apnea notturna nei soggetti ipogonadici sottoposti a trattamento con gli esteri di testosterone, in particolare in soggetti che presentano fattori di rischio, quali obesità e patologia respiratoria cronica.

Nei pazienti trattati con androgeni e che raggiungono livelli plasmatici di testosterone normali a seguito della terapia di sostituzione, si può osservare un miglioramento della sensibilità all'insulina.

Taluni segni clinici come irritabilità, nervosismo, aumento di peso, erezioni prolungate o frequenti possono essere sintomatici di un'eccessiva esposizione agli androgeni e richiedere un adattamento della posologia.

Se il paziente manifesta reazioni gravi al sito di applicazione, il trattamento va riesaminato e, se necessario, interrotto.

Gli atleti devono essere informati del fatto che questa specialità contiene un principio attivo (testosterone) che potrebbe indurre una reazione positiva dei test anti-doping.

Testogel non è indicato per le donne a causa dei possibili effetti di tipo virilizzante.

Potenziale trasferimento del testosterone

Se non si prendono le dovute precauzioni, il gel di testosterone può essere trasferito ad altre persone in caso di stretto contatto cutaneo, con conseguente aumento dei livelli sierici di testosterone e potenziali effetti indesiderati (ad es. crescita di peli sul viso e/o sul corpo, alterazione del timbro della voce, irregolarità del ciclo mestruale) nel caso di contatto ripetuto (androgenizzazione involontaria).

Il medico deve informare bene il paziente del rischio di trasferimento del testosterone e delle precauzioni di sicurezza che vanno adottate (vedere di seguito). Testogel non va prescritto in pazienti che potrebbero non attenersi alle istruzioni di sicurezza (ad es. grave alcolismo, uso di sostanze stupefacenti, gravi disturbi psichiatrici).

Il trasferimento del testosterone si evita indossando indumenti che coprano la zona di applicazione o facendosi una doccia prima del contatto.

Si raccomandano pertanto le seguenti precauzioni:

*** per il paziente:**

- lavarsi le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione del gel,
- lasciar asciugare il gel e ricoprire la zona di applicazione con dei vestiti,
- fare una doccia prima di qualunque situazione in cui si preveda la possibilità di contatto.

*** per le persone non sottoposte a trattamento con Testogel:**

- in caso di contatto con la zona di applicazione non lavata o non coperta con abiti, lavare appena possibile con acqua e sapone la superficie cutanea sulla quale ha potuto avere luogo il trasferimento di testosterone,
- segnalare il manifestarsi di segni di eccessiva esposizione agli androgeni, come

insorgenza di acne o modificazione dell'apparato pilifero.

In considerazione di quanto emerso dagli studi *in vitro* di assorbimento del testosterone effettuati con Testogel, risulta preferibile che i pazienti rispettino un periodo di almeno 6 ore dall'applicazione del gel prima di fare un bagno o una doccia. Tuttavia, un bagno o una doccia fatti occasionalmente in un periodo compreso tra una e 6 ore dall'applicazione del gel non dovrebbero influenzare in modo rilevante il corso del trattamento.

Al fine di garantire la sicurezza della partner, al paziente va raccomandato ad esempio di osservare un lungo intervallo tra l'applicazione di Testogel e il rapporto sessuale, di indossare una maglietta che vada a coprire la zona di applicazione durante il periodo di contatto o di fare una doccia prima del rapporto sessuale.

Inoltre, si raccomanda di indossare una maglietta, che copra il sito di applicazione, durante il contatto con i bambini, per evitare di contaminare la cute dei bambini.

Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con le zone di applicazione di Testogel. In caso di gravidanza della partner, il paziente deve osservare con maggiore attenzione le precauzioni d'impiego (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Anticoagulanti orali

Variazione dell'attività anticoagulante (aumento dell'effetto dell'anticoagulante orale mediante modifica della sintesi epatica dei fattori della coagulazione e inibizione competitiva a livello dei legami delle proteine plasmatiche).

Si raccomanda un esame più frequente del tempo di protrombina e dell'INR. I pazienti che assumono anticoagulanti orali richiedono un monitoraggio attento, in special modo in occasione dell'inizio o dell'interruzione del trattamento androgeno.

La somministrazione concomitante di testosterone e di ATCH o di corticosteroidi può aumentare il rischio di manifestazioni edematose. Di conseguenza, questi medicinali devono essere somministrati con prudenza, in particolare nei pazienti affetti da malattie cardiache, renali o epatiche.

Interazione con le analisi di laboratorio: gli androgeni possono ridurre i livelli di globulina legante la tiroxina e, di conseguenza, diminuire le concentrazioni sieriche di T4 e aumentare la captazione della T3 e T4 su resina. I valori degli ormoni tiroidei liberi restano comunque invariati e non evidenziano segni clinici di insufficienza tiroidea.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Testogel è destinato esclusivamente all'impiego maschile.

Testogel è controindicato durante la gravidanza o l'allattamento. Non sono stati effettuati studi clinici su questo tipo di trattamento nella donna.

Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con le zone di applicazione di Testogel (vedere paragrafo 4.4). Il prodotto può avere effetti dannosi di tipo virilizzante sul feto. In caso di contatto, lavare con acqua e sapone appena possibile.

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

Non sono stati condotti studi per stabilire gli effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Alla posologia consigliata di 5 g di gel al giorno, gli effetti indesiderati osservati con maggiore frequenza sono costituiti da reazioni cutanee (10%): reazioni al sito di applicazione, eritemi, acne, pelle secca.

Gli effetti indesiderati osservati in una percentuale compresa tra l'1 e il <10% dei pazienti sottoposti a trattamento con Testogel in studi clinici controllati sono elencati nella tabella seguente:

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse comuni (> 1/100, < 1/10)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Alterazioni delle analisi di laboratorio (policitemia, lipidi), aumento dell'ematocrito, aumento della conta eritrocitaria, aumento dell'emoglobina
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea
Patologie renali e urinarie	Disturbi alla prostata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, mastodinia
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, parestesia, amnesia, iperestesia
Disturbi psichiatrici	Turbe dell'umore
Patologie vascolari	Iperensione
Patologie gastrointestinali	Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, orticaria

Nei pazienti trattati per ipogonadismo, si osservano frequenti fenomeni di ginecomastia, talvolta persistente.

Altri effetti indesiderati noti dei trattamenti a base di testosterone per via orale o per iniezione riferiti in letteratura sono riportati nella tabella che segue.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento ponderale, alterazioni degli elettroliti (ritenzione di sodio, cloruro, potassio, calcio, fosfati inorganici e acqua) durante il trattamento ad alto dosaggio e/o prolungato
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari
Patologie del sistema nervoso	Nervosismo, depressione, ostilità
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Apnea notturna
Patologie epatobiliari	In casi molto rari, ittero e anomalie dei test di funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Possono verificarsi diverse reazioni cutanee, tra cui acne, seborrea e calvizie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Alterazioni della libido, aumento della frequenza delle erezioni; la terapia con alte dosi di preparati a base di testosterone spesso interrompe o riduce in modo reversibile la spermatogenesi, con conseguente riduzione della dimensione dei testicoli; la terapia sostitutiva con testosterone per

	l'ipogonadismo in rari casi provoca erezioni dolorose e persistenti (priapismo), anomalie della prostata, cancro della prostata,* ostruzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	La somministrazione di testosterone ad alte dosi o a lungo termine aumenta occasionalmente gli episodi di ritenzione dei liquidi ed edema; possono verificarsi reazioni di ipersensibilità.

*I dati relativi all'associazione tra la terapia con testosterone e il rischio di cancro della prostata non sono conclusivi.

Altri noti effetti indesiderati rari associati a dosi eccessive di testosterone includono neoplasie epatiche.

Applicazioni frequenti sulla pelle possono provocare irritazioni e secchezza della cute dovute alla presenza di alcool.

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

In letteratura è descritto un solo caso di sovradosaggio acuto di testosterone in seguito a iniezione. Si è trattato di un caso di incidente cerebrovascolare in un paziente che presentava un'elevata concentrazione plasmatica di testosterone pari a 114 ng/ml (395 nmol/l). È del tutto improbabile che il trattamento per via transdermica possa comportare il raggiungimento di tali concentrazioni plasmatiche di testosterone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, codice ATC: G03BA03.

Gli androgeni endogeni, soprattutto il testosterone e il suo metabolita principale DHT, secreti dai testicoli, sono responsabili dello sviluppo degli organi genitali esterni e interni e del mantenimento dei caratteri sessuali secondari (sviluppo della peluria, alterazione del timbro della voce, comparsa della libido); dell'azione generale sull'anabolismo delle proteine; dello sviluppo della muscolatura scheletrica e della distribuzione del grasso corporeo; della riduzione dell'eliminazione di azoto, sodio, potassio, cloro, fosforo e acqua attraverso le urine.

Il testosterone non induce lo sviluppo testicolare: riduce la secrezione ipofisaria di gonadotropine.

Gli effetti del testosterone in alcuni organi si manifestano dopo la conversione periferica del testosterone in estradiolo, che poi si lega ai recettori per gli estrogeni nel nucleo della cellula bersaglio, ad es. le cellule ipofisarie, adipose, cerebrali, ossee e testicolari di Leydig.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'assorbimento percutaneo del testosterone varia dal 9% al 14% circa della dose applicata.

Successivamente all'assorbimento percutaneo, il testosterone si diffonde nella circolazione sistemica

con concentrazioni relativamente costanti nelle ventiquattr'ore.

La concentrazione serica di testosterone aumenta fin dalla prima ora successiva all'applicazione per raggiungere una situazione di equilibrio a partire dal secondo giorno. Le variazioni quotidiane della concentrazione di testosterone presentano dunque un'ampiezza analoga a quelle osservate nel corso del ritmo circadiano del testosterone endogeno. La via di somministrazione percutanea evita così i picchi di distribuzione sanguigna indotti dalle iniezioni e, contrariamente all'androgenoterapia per via orale, non induce concentrazioni epatiche dello steroide superiori a quelle fisiologiche.

La somministrazione di 5 g di Testogel corrisponde a un aumento medio del tasso di testosterone pari a circa 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l) nel plasma.

In seguito a sospensione del trattamento, la diminuzione delle concentrazioni di testosterone ha inizio circa 24 ore dopo l'ultima applicazione. Il ripristino delle concentrazioni di base si verifica nelle 72-96 ore successive all'ultima somministrazione.

I principali metaboliti attivi del testosterone sono il diidrotestosterone e l'estradiolo.

Il testosterone viene escreto per la maggior parte nell'urina e nelle feci sotto forma di metaboliti del testosterone coniugato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il testosterone si è dimostrato non mutageno *in vitro* utilizzando il modello delle mutazioni inverse (test di Ames) o le cellule ovariche di criceto. Gli studi condotti su animali da laboratorio hanno evidenziato una relazione tra il trattamento a base di androgeni e certi tipi di tumori. I dati degli esperimenti sui topi hanno mostrato un aumento delle incidenze di cancro alla prostata dopo il trattamento con testosterone.

È noto che gli ormoni sessuali facilitano lo sviluppo di certe forme tumorali indotte da agenti cancerogeni noti. Non è stata stabilita alcuna correlazione tra questi dati e il rischio effettivo per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Carbomer 980
Isopropile miristato
Etanolo 96%
Sodio idrossido
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 g in bustina (PET/alluminio/LDPE).

Scatole contenenti 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL

3, rue du Bourg l'Abbé

75003 PARIGI

Francia

Rappresentante locale

Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 - Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astuccio contenente 1 bustina	monodose	AIC N° 035864014
Astuccio contenente 2 bustine	monodose	AIC N° 035864026
Astuccio contenente 7 bustine	monodose	AIC N° 035864038
Astuccio contenente 10 bustine	monodose	AIC N° 035864040
Astuccio contenente 14 bustine	monodose	AIC N° 035864053
Astuccio contenente 28 bustine	monodose	AIC N° 035864065
Astuccio contenente 30 bustine	monodose	AIC N° 035864077
Astuccio contenente 50 bustine	monodose	AIC N° 035864089
Astuccio contenente 60 bustine	monodose	AIC N° 035864091
Astuccio contenente 90 bustine	monodose	AIC N° 035864103
Astuccio contenente 100 bustine	monodose	AIC N° 035864115

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO