

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Androgel 16,2 mg/g gel

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un grammo di gel contiene 16,2 mg di testosterone. Una pressione della pompa dosatrice eroga 1,25 g di gel contenente 20,25 mg di testosterone.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Gel

Gel trasparente o leggermente opalescente, incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Androgel è indicato negli adulti come terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo maschile quando il deficit di testosterone sia 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 transdermico.

*Uomini adulti e anziani*

La dose raccomandata è di due pressioni della pompa dosatrice di gel (cioè 40,5 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 quattro pressioni della pompa dosatrice o 81 mg di testosterone al giorno. L'aggiustamento della posologia deve essere ottenuto con incrementi di una singola pressione della pompa dosatrice di gel.

La dose deve essere titolata in base ai livelli ematici di testosterone al mattino pre-dose. I livelli ematici di testosterone allo stato stazionario vengono raggiunti approssimativamente al secondo giorno di trattamento con Androgel. Al fine di valutare l'esigenza di aggiustare la dose di testosterone, i livelli ematici di testosterone devono essere valutati al mattino prima dell'applicazione del prodotto, dopo il raggiungimento dello stato stazionario. I livelli ematici di testosterone devono essere valutati periodicamente. Se i livelli ematici di testosterone superano il livello desiderato, è possibile ridurre la dose. In caso di livelli bassi, la dose potrà essere aumentata gradualmente, fino a una somministrazione giornaliera di 81 mg di testosterone (quattro erogazioni di gel) al giorno.

La terapia deve essere interrotta se i livelli ematici di testosterone superano costantemente l'intervallo normale alla dose giornaliera minima di 20,25 mg (1,25 g di gel, equivalente a una erogazione della pompa dosatrice) o se non si riescono a raggiungere i livelli ematici di testosterone nell'intervallo normale con la dose massima di 81 mg (5 g di gel, equivalente a quattro erogazioni della pompa dosatrice).

#### *Pazienti con grave insufficienza renale o epatica*

Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Androgel nei maschi di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

#### *Modo di somministrazione*

L'applicazione deve essere effettuata dal paziente stesso, sulla cute pulita, asciutta e sana sulla parte superiore sinistra e destra delle braccia e sulle spalle.

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. Lavare le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione e coprire la sede/le sedi di applicazione con un indumento dopo che il gel si è asciugato. Lavare accuratamente la sede di applicazione con acqua e sapone prima di qualsiasi situazione in cui si preveda un contatto cutaneo della sede di applicazione con un'altra persona. Per maggiori informazioni sul lavaggio post-dosaggio vedere il paragrafo 4.4 (sottoparagrafo Potenziale trasferimento del testosterone).

Non applicare sulla zona genitale in quanto l'alto contenuto di alcool può causare irritazione locale.

Per ottenere la prima dose intera è necessario attivare la pompa erogatrice del contenitore. Per farlo, con il contenitore in posizione verticale, abbassare tre volte l'azionatore lentamente e fino in fondo. Eliminare il gel erogato dalle prime tre pressioni in modo sicuro. È necessario caricare la pompa solo al momento della prima dose.

Dopo la procedura di attivazione, abbassare una volta l'azionatore fino in fondo per erogare 1,25 g di Androgel nel palmo della mano e quindi applicare sulla parte superiore delle braccia e sulle spalle.

### **4.3 Controindicazioni**

Androgel è controindicato:

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non somministrare Androgel deve essere utilizzato solo se è stata dimostrata una condizione di ipogonadismo (iper- e ipogonadotrofo) e se, prima di iniziare il trattamento, siano 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 della composizione 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.

Androgel 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.

Androgel deve essere utilizzato con cautela 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 malattia ischemica, il trattamento con testosterone può indurre complicanze gravi caratterizzate da edema, accompagnato o meno da insufficienza cardiaca congestizia. In tal caso, il trattamento deve essere sospeso immediatamente.

Potrebbe inoltre rendersi necessaria una terapia diuretica.

Androgel va impiegato con cautela nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa. Androgel 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 trattamento androgeno di lunga durata, oltre alle analisi dei livelli di testosterone, vanno controllati periodicamente i seguenti parametri di laboratorio: emoglobina, ematocrito (per rilevare un'eventuale policitemia), parametri della funzione epatica e profilo lipidico.

L'esperienza sulla sicurezza e l'efficacia dell'uso di Androgel in pazienti di età superiore ai 65 anni è limitata. Attualmente non vi è accordo sui valori di riferimento del testosterone specifici per età. Tuttavia, si deve considerare che fisiologicamente i livelli plasmatici di testosterone diminuiscono con l'aumento dell'età.

Androgel 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 si può osservare un miglioramento della sensibilità all'insulina che può richiedere una diminuzione della posologia degli antidiabetici.

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.

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.

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

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

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

#### **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 in qualunque momento dopo l'applicazione, 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 nelle donne, pubertà prematura e aumento della dimensione dei genitali nei bambini) nel 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 medico deve informare accuratamente il paziente del rischio di trasferimento del testosterone e delle precauzioni di sicurezza da adottare (vedere di seguito). Androgel non deve essere prescritto a pazienti che potrebbero non attenersi alle istruzioni di sicurezza (ad es. grave alcolismo, uso di sostanze stupefacenti, gravi disturbi psichiatrici).

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

Si raccomandano pertanto le seguenti precauzioni:

*Per il paziente:*

- lavarsi le mani con acqua e sapone dopo l'applicazione del gel,
- coprire la zona di applicazione con degli indumenti (come una maglia con le maniche) una volta che il gel si è asciugato
- fare una 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 preveda la possibilità di stretto contatto cutaneo.

*Per le persone non in trattamento con AndroGel :*

- 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 vivo* di assorbimento del testosterone effettuati con AndroGel risulta preferibile che i pazienti rispettino un periodo di almeno 2 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 2 e 6 ore dall'applicazione del gel non dovrebbe influenzare in modo rilevante il corso del trattamento.

Al fine di garantire la sicurezza della partner, il paziente deve essere avvisato, ad esempio, di fare una doccia e lavare accuratamente la superficie di applicazione con acqua e sapone prima di un rapporto sessuale o, se non fosse possibile, di indossare una camicia o una maglietta che copra la sede di applicazione durante il contatto.

Inoltre, si raccomanda di indossare un indumento che copra il sito di applicazione (come una maglia con le maniche) 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 AndroGel. 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**

A causa delle variazioni nell'attività anticoagulante (aumento dell'effetto dell'anticoagulante orale mediante modifica della sintesi epatica dei fattori di coagulazione e inibizione competitiva a livello dei legami delle proteine plasmatiche), è raccomandato un più frequente monitoraggio dell'INR e del tempo di protrombina. 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 ACTH o di corticosteroidi può aumentare il rischio di manifestazioni edematose. Di conseguenza, questi medicinali devono essere somministrati con cautela, 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 plasmatiche di T<sub>4</sub> ed aumentare la captazione della T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> su resina. I valori degli ormoni tiroidei liberi restano comunque invariati e non evidenziano segni clinici di insufficienza tiroidea.

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 potrebbe essere necessaria una riduzione dei farmaci antidiabetici.

L'applicazione di creme o lozioni solari non riduce l'efficacia.

Lavarsi 2 ore dopo l'applicazione non produce effetti significativi sui livelli ematici di testosterone.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Androgel è destinato esclusivamente all'impiego maschile.

Androgel non è indicato durante la gravidanza o in allattamento a causa dei potenziali effetti virilizzanti sul feto.

Le donne in gravidanza devono evitare qualunque contatto con le zone di applicazione di Androgel (vedere paragrafo 4.4). In caso di contatto, lavare con acqua e sapone appena possibile. La spermatogenesi potrebbe essere soppressa in maniera reversibile con Androgel.

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

Androgel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni cliniche avverse al farmaco osservate più frequentemente con Androgel 16,2 mg/g usato alla posologia raccomandata sono state disturbi psichiatrici e reazioni cutanee nel sito di applicazione.

La tabella sotto elenca le reazioni avverse riportate durante lo studio clinico di Fase III, di 182 giorni, in doppio cieco con Androgel e più di frequente nel gruppo trattato con Androgel (n=234) rispetto al gruppo trattato con placebo (n=40).

**Tabella 2 Frequenza delle reazioni avverse da Androgel - Studio di Fase III**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termini preferiti	
	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100
Disturbi psichiatrici	Sintomi emotivi* (sbalzi di umore, disturbo affettivo, rabbia, aggressione, impazienza, insonnia, sogni anomali, aumento della libido)	
Patologie vascolari		Iperensione maligna, vampate alla faccia, flebite
Patologie gastrointestinali		Diarrea, distensione addominale, dolore orale

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Termini preferiti	
	Comune ≥ 1/100, < 1/10	Non comune ≥ 1/1.000, < 1/100
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazioni cutanee* (acne, alopecia, cute secca, lesioni cutanee, dermatite da contatto, alterazione del colore dei capelli, eruzione cutanea, ipersensibilità del sito di applicazione, prurito in sede di applicazione)	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Ginecomastia, disturbi del capezzolo, dolore al testicolo, maggiore frequenza di erezioni
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema plastico
Esami diagnostici	PSA aumentato, ematocrito o emoglobina aumentati	

\* Eventi raggruppati

A causa del contenuto di alcool di questo medicinale, applicazioni frequenti sulla cute possono causare irritazione e secchezza cutanea.

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso post-approvazione di Androgel . Poiché le reazioni avverse vengono segnalate volontariamente da parte di una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimare in modo attendibile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

**Tabella 3 Reazioni avverse da segnalazioni spontanee con Androgel**

<b>Classificazione per sistemi e secondo organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse - Termini preferiti</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Policitemia, anemia
Disturbi psichiatrici	Insomnia, depressione, ansia, aggressività
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro, parestesia
Patologie vascolari	Vasodilatazione (vampate di calore), trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazione in sede di applicazione, acne, alopecia, sudorazione, ipertricosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	Compromissione della minzione
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, disturbi del testicolo, ingrossamento della prostata, oligospermia, iperplasia prostatica benigna
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, edema, malessere
Esami diagnostici	Aumento ponderale, PSA elevato, ematocrito o emoglobina elevati

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso post-approvazione di prodotti a base di testosterone.

**Tabella 4 Reazioni avverse con prodotti a base di testosterone.**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse - Termini preferiti</b>
	<b>Comune ≥ 1/100, &lt; 1/10</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Ematocrito aumentato, conta eritrocitaria aumentata, emoglobina aumentata

#### 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](http://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 trattava 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 livelli ematici di testosterone.

Il trattamento del sovradosaggio consiste nella interruzione di Androgel accompagnata da un'adeguata terapia sintomatica e di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Androgeni. Codice ATC: G03B A03.

Gli androgeni endogeni, il testosterone, secreti dai testicoli, e il suo metabolita principale DHT, 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). Gli androgeni hanno anche un effetto sull'anabolismo delle proteine, sullo sviluppo della muscolatura scheletrica e sulla distribuzione del grasso corporeo nonché sulla riduzione dell'eliminazione di azoto, sodio, potassio, cloro, fosforo e acqua attraverso le urine.

Il testosterone riduce la secrezione ipofisaria di gonadotropine.

Gli effetti del testosterone in alcuni organi bersaglio 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 dopo la somministrazione di Androgel varia dall'1% all'8,5%.

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

I livelli ematici di testosterone aumentano fin dalla prima ora successiva all'applicazione per raggiungere lo stato stazionario 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 picchi di distribuzione ematica 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 Androgel corrisponde a un aumento medio del tasso di testosterone pari a circa 2,3 ng/ml (8,0 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 sotto forma di metaboliti del testosterone coniugato e in modesta quantità nelle feci non modificato.

Nello studio di fase III in doppio cieco alla fine di un periodo di trattamento di 112 giorni, durante il quale la

dose di Androgel poteva essere titolata in base alle concentrazioni totali di testosterone, l'81,6% (IC 75,1-87,0%) dei pazienti di sesso maschile aveva livelli di testosterone totale entro l'intervallo normale per gli uomini giovani eugonadici (300 -1000 ng/dl). Nei pazienti che assumevano una dose giornaliera di Androgel la concentrazione media ( $\pm$ SD) giornaliera al giorno 112 ( $C_{av}$ ) era 561 ( $\pm$ 259) ng/dl, la  $C_{max}$  media era 845 ( $\pm$ 480) ng/dl e la  $C_{min}$  media era 334 ( $\pm$ 155) ng/dl. Le concentrazioni corrispondenti al giorno 182 (periodo in doppio cieco) erano  $C_{av}$  536 ( $\pm$ 236) ng/dl,  $C_{max}$  media 810 ( $\pm$ 497) ng/dl e  $C_{min}$  media 330 ( $\pm$ 147) ng/dl.

Nello studio di fase III in aperto alla fine di un periodo di trattamento di 264 giorni, durante il quale la dose di Androgel poteva essere titolata in base alle concentrazioni totali di testosterone, il 77% (IC 69,8-83,2%) dei pazienti di sesso maschile aveva livelli di testosterone totale entro l'intervallo normale per gli uomini giovani eugonadici (300 -1000 ng/dl).

Nei pazienti che assumevano una dose giornaliera di Androgel la concentrazione media ( $\pm$ SD) giornaliera al giorno 266 ( $C_{av}$ ) era 459 ( $\pm$ 218) ng/dl, la  $C_{max}$  media era 689 ( $\pm$ 414) ng/dl e la  $C_{min}$  media era 305 ( $\pm$ 121) ng/dl. Le concentrazioni corrispondenti al giorno 364 (periodo di estensione in aperto) erano  $C_{av}$  454 ( $\pm$ 193) ng/dl,  $C_{max}$  media 698 ( $\pm$ 382) ng/dl e  $C_{min}$  media 302 ( $\pm$ 126) ng/dl.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il testosterone si è dimostrato non mutageno *in vitro* secondo il modello delle mutazioni inverse (test di Ames) o delle 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 dell'incidenza di cancro della 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.

È stato segnalato che la somministrazione di testosterone esogeno nei ratti, nei cani e nei primati non umani può sopprimere la spermatogenesi, in maniera reversibile con la cessazione del trattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Carbomero 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**

Contenitore multidose (costituito da un contenitore in polipropilene con un sacchetto rivestito in LDPE) dotato di pompa erogatrice contenente 88 g di gel per il rilascio di almeno 60 dosi.

Dimensioni delle confezioni:

1 contenitore per scatola

disponibile in confezioni da 1, 2, 3 o 6 contenitori

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

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

035865233 - "16.2 Mg/G Gel" 1 Contenitore Multidose In Pp Con Dosatore Da 60 Erogazioni

035865245 - "16.2 Mg/G Gel" 2 Contenitori Multidose In Pp Con Dosatori Da 60 Erogazioni

035865258 - "16.2 Mg/G Gel" 3 Contenitori Multidose In Pp Con Dosatori Da 60 Erogazioni

035865260 - "16.2 Mg/G Gel" 6 Contenitori Multidose In Pp Con Dosatori Da 60 Erogazioni

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANDROGEL 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

Applicazione cutanea.

Adulti e soggetti anziani

La posologia raccomandata è pari a 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 Androgel. 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

Androgel 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

Androgel 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 Androgel 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 della composizione 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.

Androgel 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.

Androgel deve essere utilizzato con prudenza nei pazienti oncologici a rischio di ipercalcemia (e ipercalciuria 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.

Androgel va impiegato con prudenza nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Androgel 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, parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

Vi sono esperienze limitate sulla sicurezza ed efficacia dell'uso di Androgel in pazienti di età superiore a 65 anni. Attualmente non vi è accordo sui valori di riferimento del testosterone specifici per età. Tuttavia, si

deve considerare che i livelli sierici di testosterone diminuiscono fisiologicamente con l'aumento dell'età.

Androgel 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 medicinale contiene un principio attivo (testosterone) che potrebbe indurre una reazione positiva dei test anti-doping.

Androgel 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). Androgel 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 Androgel:**

- 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 Androgel, 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 Androgel 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 Androgel. 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'effetto 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 del controllo 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 plasmatiche di T4 ed 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**

Androgel è destinato esclusivamente all'impiego maschile.

Androgel non è indicato 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 Androgel (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 Androgel in studi clinici controllati sono elencati nella tabella seguente:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse comuni (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>
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	Patologie della prostata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, mastodinia
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, parestesia, amnesia, iperestesia
Disturbi psichiatrici	Turbe dell'umore
Patologie vascolari	Ipertensione
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.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento ponderale, alterazioni degli elettroliti (ritenzione di sodio, 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](http://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 trattava 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**

Gruppo farmacoterapeutico : 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 sul metabolismo 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 diffusione 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 Androgel 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 secondo il modello delle mutazioni inverse (test di Ames) o delle 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 speciale condizione di conservazione

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Astuccio contenente 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 bustine. E' 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

Importatore e distributore in Italia:

Solvay Pharma S.p.a., via della Liberta n. 30, Glugliasco

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astuccio contenente 1 bustina	monodose	AIC N° 035865017
Astuccio contenente 2 bustine	monodose	AIC N° 035865029
Astuccio contenente 7 bustine	monodose	AIC N° 035865031
Astuccio contenente 10 bustine	monodose	AIC N° 035865043
Astuccio contenente 14 bustine	monodose	AIC N° 035865056
Astuccio contenente 28 bustine	monodose	AIC N° 035865068
Astuccio contenente 30 bustine	monodose	AIC N° 035865070
Astuccio contenente 50 bustine	monodose	AIC N° 035865082
Astuccio contenente 60 bustine	monodose	AIC N° 035865094
Astuccio contenente 90 bustine	monodose	AIC N° 035865106
Astuccio contenente 100 bustine	monodose	AIC N° 035865118

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2004

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/07/2016

*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).*

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ANDROGEL 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, quanto 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

Applicazione cutanea.

Adulti e soggetti anziani

La posologia raccomandata è pari a 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 Androgel. 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

Androgel 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

Androgel 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 Androgel 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.

Androgel 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.

Androgel deve essere utilizzato con prudenza nei pazienti oncologici e 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.

Androgel va impiegato con prudenza nei pazienti con cardiopatia ischemica.

Il testosterone può determinare un aumento della pressione arteriosa e Androgel 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, parametri di funzionalità epatica e profilo lipidico.

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

Androgel 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.

Androgel 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). Androgel 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 Androgel:**

- 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 Androgel, 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 Androgel 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 Androgel. 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'effetto 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 del controllo 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 plasmatiche di T4 ed 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**

Androgel è destinato esclusivamente all'impiego maschile.

Androgel non è indicato 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 Androgel (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 Androgel in studi clinici controllati sono elencati nella tabella seguente:

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse comuni (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>
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	Patologie della prostata

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia, mastodinia
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, 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.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento ponderale, alterazioni degli elettroliti (ritenzione di sodio, 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](http://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 trattava 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**

Gruppo farmacoterapeutico : 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 sul metabolismo 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 diffusione 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 Androgel 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 secondo il modello delle mutazioni inverse (test di Ames) o delle 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

Agenzia Italiana del Farmaco

acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Astuccio contenente 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 bustine. E' 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

Importatore e distributore in Italia:

Solvay Pharma S.p.a., via della Liberta n. 30, Glugliasco

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Astuccio contenente 1 bustina	monodose	AIC N° 035865120
Astuccio contenente 2 bustine	monodose	AIC N° 035865132
Astuccio contenente 7 bustine	monodose	AIC N° 035865144
Astuccio contenente 10 bustine	monodose	AIC N° 035865157
Astuccio contenente 14 bustine	monodose	AIC N° 035865169
Astuccio contenente 28 bustine	monodose	AIC N° 035865171
Astuccio contenente 30 bustine	monodose	AIC N° 035865183
Astuccio contenente 50 bustine	monodose	AIC N° 035865195
Astuccio contenente 60 bustine	monodose	AIC N° 035865207
Astuccio contenente 90 bustine	monodose	AIC N° 035865219
Astuccio contenente 100 bustine	monodose	AIC N° 035865221

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2004

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**