

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ANDROTOP 25 mg transdermalni gel v vrečici

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica s 2,5 g vsebuje 25 mg testosterona.

Pomožna snov z znanim učinkom: etanol

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

transdermalni gel

prosojen ali rahlo moten brezbarven gel v vrečici

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nadomestno zdravljenje s testosteronom pri moških s hipogonadizmom, kadar je bilo pomanjkanje testosterona potrjeno s kliničnimi znaki in biokemijskimi preiskavami (glejte 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejši moški

Priporočeni odmerek je 5 g gela (tj. 50 mg testosterona) enkrat na dan, uporabljen ob približno istem času, po možnosti zjutraj. Dnevni odmerek mora zdravnik prilagoditi kliničnemu oz. laboratorijskemu odzivu posameznega bolnika in ne sme preseči 10 g gela na dan. Odmerek je treba prilagajati v korakih po 2,5 g.

Plazemska koncentracija testosterona v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena približno 2. dan zdravljenja s tem zdravilom. Za prilagoditev odmerka testosterona je treba koncentracijo testosterona v serumu izmeriti zjutraj, pred uporabo zdravila, in sicer od 3. dneva po začetku zdravljenja naprej (primerno obdobje je en teden). Če je koncentracija testosterona v plazmi nad želeno ravnjo, je odmerek mogoče zmanjšati. Če je koncentracija nizka, je odmerek mogoče povečati, vendar ne sme preseči 10 g gela na dan.

Pediatrična populacija

To zdravilo ni indicirano za uporabo pri otrocih in klinično ni raziskan pri moških, mlajših od 18 let.

Uporaba pri ženskah

To zdravilo ni namenjeno za uporabo pri ženskah.

Način uporabe

transdermalna uporaba

Zdravilo si mora bolnik aplicirati sam, in sicer na čisto, suho, zdravo kožo na eni od obeh ram, eni od obeh rok ali na trebuhu.

Po odprtju vrečice je treba iz nje iztisniti celotno vsebino in jo takoj nanesti na kožo. Gel je treba samo rahlo razmazati po koži v tanki plasti in ga ni treba vtirati. Bolnik mora pustiti, da se gel suši vsaj 3 do 5 minut, preden se obleče. Po uporabi si mora roke umiti z milom in vodo.

Zdravila se ne sme nanašati v predelu spolovil, ker lahko zaradi velike vsebnosti alkohola lokalno draži.

4.3 Kontraindikacije

To zdravilo je kontraindicirano:

- pri znanem raku na prostati ali na dojki in v primeru suma nanju,
- pri znani preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo se sme uporabljati le, če je bil dokazan hipogonadizem (hiper- ali hipogonadotropni) ter so bile pred začetkom zdravljenja izključene druge etiologije, ki bi lahko zakrivile takšne simptome. Pomanjkanje testosterona mora biti jasno dokazano s kliničnimi značilnostmi (regresija sekundarnih spolnih znakov, sprememba sestave telesa, astenija, zmanjšanje libida, erektilna disfunkcija itn.) in potrjeno z 2 ločenima meritvama testosterona v krvi. Trenutno ni enotnega mnenja o referenčnih vrednostih testosterona, specifičnih za starost. Treba pa je upoštevati, da se raven testosterona v serumu z naraščajočo starostjo fiziološko zmanjšuje.

Zaradi variabilnosti laboratorijskih vrednosti mora vse meritve testosterona opraviti isti laboratorij.

Pred uvedbo testosterona je treba vse bolnike podrobno pregledati, da bi izključili tveganje za obstoj raka na prostati. Pri bolnikih, ki uporabljajo terapijo s testosteronom, je treba natančno in redno nadzirati stanje prostate in dojk skladno s priporočenimi metodami (digitalni rektalni pregled in meritev PSA v serumu). To je treba narediti vsaj enkrat na leto, pri starejših ali ogroženih bolnikih (tistih s kliničnimi ali družinskimi dejavniki) pa dvakrat na leto.

Androgeni lahko pospešijo napredovanje subkliničnega raka na prostati in benigne hiperplazije prostate.

To zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih z rakom, ki jih ogroža hiperkalcemija (in spremljajoča hiperkalcemija) zaradi kostnih metastaz. Pri teh bolnikih so priporočljive redne kontrole koncentracije kalcija v serumu.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, jetrno ali ledvično okvaro ali ishemično boleznijo srca lahko zdravljenje s testosteronom povzroči hude zaplete, za katere je značilen edem z ali brez kongestivne srčne odpovedi. V takih primerih je treba z zdravljenjem takoj prenehati.

Testosteron lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka, zato je treba to zdravilo pri moških s hipertenzijo uporabljati previdno.

Pri bolnikih s trombofilijo ali dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo (VTE) je treba testosteron uporabljati previdno, saj obstajajo študije iz obdobja trženja in poročila o trombotičnih dogodkih (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija, očesna tromboza) pri teh bolnikih med zdravljenjem s testosteronom. Pri bolnikih s trombofilijo so poročali o primerih VTE, tudi med zdravljenjem z antikoagulantami, zato je po prvem trombotičnem dogodku potrebno skrbno pretehtati nadaljevanje zdravljenja s testosteronom. V primeru nadaljevanja zdravljenja je treba pri teh bolnikih sprejeti nadaljnje ukrepe za zmanjšanje

tveganja za VTE.

Vrednosti testosterona je treba spremljati na začetku zdravljenja, nato pa v rednih presledkih med zdravljenjem. Zdravniki morajo odmerke prilagoditi posameznikom, da zagotovijo vzdrževanje ravni testosterona v okviru normalnih vrednosti.

Pri bolnikih na dolgotrajnem androgenskem zdravljenju, je treba redno spremljati tudi naslednje laboratorijske parametre: hemoglobin in hematokrit (za odkrivanje policitemije), jetrne teste in lipidni profil.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri bolnikih, starih več kot 65 let, je malo. Soglasja glede referenčnih vrednosti testosterona, specifičnih za starost, ni. Kljub temu je treba upoštevati, da se fiziološke vrednosti testosterona v serumu s starostjo manjšajo.

To zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih z epilepsijo ali migreno, ker ju lahko poslabša.

Objavljena so poročila o večjem tveganju za apnejo med spanjem pri hipogonadnih bolnikih, zdravljenih z estri testosterona, še zlasti pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja, npr. debelost in kronično bolezen dihal.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z androgeni, je mogoče opaziti izboljšano občutljivost za inzulin in lahko potrebujejo zmanjšanje odmerka antidiabetika (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki se zdravijo z androgeni, se svetuje spremljanje ravni glukoze in HbA1c.

Določeni klinični znaki, npr. razdražljivost, živčnost, povečanje telesne teže, dolgotrajne ali pogoste erekcije, lahko nakazujejo čezmerno izpostavljenost androgenom in zahtevajo prilagoditev odmerka.

Če se pojavijo hude reakcije na mestu uporabe, je treba zdravljenje znova preveriti in po potrebi prekiniti.

Športnike je treba opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino (testosteron), ki lahko povzroči pozitivno reakcijo v proti-dopinških testih.

Zaradi možnih virilizacijskih učinkov ženske ne smejo uporabljati tega zdravila.

Možni prenos testosterona

Med tesnim stikom kože s kožo lahko pride do prenosa testosteronskega gela na druge osebe. Če do takšnega stika pride večkrat, se koncentracija testosterona v serumu druge osebe zviša in pojavijo se lahko neželeni učinki, npr. rast dlak po obrazu in/ali telesu, znižanje glasu, nerednost menstrualnega ciklusa (naključna androgenizacija).

Zdravnik mora bolnika natančno seznaniti s tveganjem za prenos testosterona, na primer pri tesnem telesnem stiku med posamezniki, vključno otroki in z varnostnimi ukrepi (glejte spodaj).

Pri predpisovanju mora zdravnik nameniti posebno pozornost poglavju Povzetka glavnih značilnosti zdravila "Možni prenosi testosterona" in seznaniti bolnike, pri katerih obstaja veliko tveganje, da ne bodo upoštevali teh navodil.

Priporočljivi so naslednji previdnostni ukrepi:

Za bolnika:

- Po uporabi gela si umijte roke z milom in vodo.
- Ko se gel posuši, z oblačili pokrijte predel, na katerega ste nanесли gel.
- Umijte predel, na katerega ste nanесли gel pred vsako priložnostjo, v kateri bi lahko prišlo do tesnega stika.

* Za osebe, ki se ne zdravijo z zdravilom Androtop:

- Če pride do naključnega stika s tem zdravilom, si mora oseba področje, ki je prišlo v stik z zdravilom takoj umiti z milom in vodo.
- Če doživite znake čezmerne izpostavljenosti androgenom, npr. akne ali spremembe dlak, obvestite zdravnika.

Bolniki morajo s kopanje ali prhanjem počakati vsaj 1 uro po uporabi tega zdravila. Nosečnice se morajo izogibati vsakemu stiku z mesti aplikacije tega zdravila. Če je bolnikova partnerka noseča, mora bolnik še bolj pozorno upoštevati previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.6).

To zdravilo vsebuje 3,6 mg alkohola (etanola) v eni vrečici.

Lahko povzroči pekoč občutek na poškodovani koži.

To zdravilo je vnetljivo dokler se ne posuši.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Peroralni antikoagulansi

Spremembe antikoagulantnega delovanja (povečan učinek peroralnih antikoagulantov zaradi sprememb sinteze koagulacijskih faktorjev v jetrih in kompetitivnega zavrtja vezave na beljakovine v plazmi): Priporočeno je pogostejše nadziranje protrombinskega časa in pogostejše določanje INR. Bolnike, ki dobivajo peroralne antikoagulanse, je treba natančno nadzirati, še zlasti ob uvedbi ali prekinitvi androgenov.

Kortikosteroidi

Sočasna uporaba testosterona in ACTH ali kortikosteroidov lahko poveča tveganje za nastanek edemov, zato je treba ta zdravila uporabljati previdno, zlasti pri bolnikih z boleznimi srca, ledvic ali jeter.

Laboratorijske preiskave

Interakcije z laboratorijskimi preiskavami: androgeni lahko znižajo raven tiroksin-vežočega globulina (TBG) in tako povzročijo znižanje koncentracije T_4 v serumu ter večjo vezavo T_3 in T_4 na smolo. Toda raven prostih ščitničnih hormonov se ne spremeni in kliničnih znakov nezadostnega delovanja ščitnice ni.

Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni

Pri uporabi androgenov so poročali o spremembah v občutljivosti za insulin, toleranci za glukozo, urejenosti glikemije, vrednosti glukoze v krvi in glikozilirane hemoglobina. Pri sladkornih bolnikih bo morda treba zmanjšati odmerek antidiabetika (glejte poglavje 4.4.)

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

To zdravilo lahko reverzibilno zavira spermatogenezo.

Nosečnost

To zdravilo je namenjeno samo za uporabo pri moških. To zdravilo ni indicirano pri nosečnicah. Zdravilo pri ženskah ni klinično preizkušeno.

Nosečnice se morajo izogibati vsakemu stiku z mesti aplikacije zdravila Androtop (glejte poglavje 4.4). Zdravilo ima lahko neželene virilizacijske učinke na plod. V primeru stika mesto čim prej umijte z milom in vodo.

Dojenje

To zdravilo ni indicirano pri doječih ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Raziskave o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje opaženi neželeni učinki zdravila ob priporočenem odmerku na dan so bile reakcije na koži: reakcija na mestu uporabe, eritem, akne, suha koža.

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila, opisani pri 1 do < 10 % bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom v nadzorovanih kliničnih preizkušanjih, so navedeni v spodnji tabeli:

Neželeni učinki so bili razvrščeni po pogostnosti na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$); neznana (*ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov*).

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki - najprimernejši izraz
	Pogosti neželeni učinki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Psihiatrične motnje	motnje razpoloženja
Bolezni živčevja	omotica, parestezije, amnezija, hiperestezija
Žilne bolezni	hipertenzija
Bolezni prebavil	driska
Bolezni kože in podkožja	alopecija, urtikarija
Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija (ki je lahko persistentna, kar je pogost pojav pri bolnikih, zdravljenih zaradi hipogonadizma), mastodinija, bolezni prostate
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	glavobol
Preiskave	spremenbe laboratorijskih preiskav (policitemija, lipidi), zvišane vrednosti hematokrita, povečano število rdečih krvnih celic, povečane vrednosti hemoglobina

Postmarketinške izkušnje

Sledeča tabela vključuje neželene učinke, ki so bili ugotovljeni v obdobju trženja tega zdravila, poleg drugih znanih neželenih učinkov, ki so bili poročani v literaturi po zdravljenju s testosteronom v peroralni obliki, v obliki injekcij ali transdermalno:

Neželeni učinki so bili razvrščeni po pogostnosti na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$; $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$); neznana (*ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov*).

MeDRA Organski sistem	Neželeni učinki – najprimernejši izraz			
	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Zelo redki ($< 1/10.000$)
Benigne, maligne in neopredeljene	rak prostate (Podatki o		novotvorbe na jetrih	

novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	tveganju za raka v povezavi z zdravljenjem s testosteronom so nezadostni.)			
Presnovne in prehranske motnje	povečanje telesne mase, spremembe elektrolitov (zadrževanje natrija, klorida, kalija, kalcija, anorganskega fosfata in vode) med visokoodmernim in/ali dolgotrajnim zdravljenjem			
Psihiatrične motnje	živčnost, depresija, sovražno vedenje			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	apneja med spanjem			
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				zlatenica
Bolezni kože in podkožja	akne, seboreja, izpadanje las			
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči			
Bolezni sečil	obstrukcija urina			
Motnje reprodukcije in dojk	spremembe libida, pogostejše erekcije; zdravljenje z velikimi odmerki pripravkov testosterona pogosto reverzibilno prekine ali zmanjša spermatogenezo in tako zmanjša velikost testisov; nepravilnosti prostate		priapizem	

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Visokoodmerna ali dolgotrajna uporaba testosterona občasno poveča pojavljanje zastajanja vode in edemov; pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije. Zaradi alkohola, ki ga vsebuje zdravilo, lahko pogosto nanašanje na kožo povzroči draženje in suhost kože.			
Preiskave		zvišane vrednosti hematokrita, povečane vrednosti hemoglobina, povečano število rdečih krvnih celic		nepravilnosti testov jetrne funkcije

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Če se pojavijo klinični znaki in simptomi, ki kažejo na izpostavljenost androgenom, je potrebno izmeriti koncentracijo testosterona v plazmi.

Pri prevelikem odmerjanju tega zdravila so poročali o izpuščajih na mestu uporabe.

Zdravljenje

Zdravljenje prevelikega odmerjanja vključuje takojšnje umivanje mesta nanosa in prekinitve zdravljenja, če to priporoči lečeči zdravnik.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: androgeni. Oznaka ATC: G03B A03.

Endogeni androgeni, predvsem testosteron, ki ga izločajo moda, in njegov glavni presnovek DHT, so odgovorni za razvoj zunanjih in notranjih spolnih organov ter za vzdrževanje sekundarnih spolnih znakov (spodbujanje rasti dlak, znižanje glasu, razvoj libida), za splošen učinek na anabolizem beljakovin, za razvoj skeletnih mišic in porazdelitev telesnega maščevja ter za zmanjšanje izločanja dušika, natrija, kalija, klorida, fosfata in vode v urinu.

Testosteron ne povzroča razvoja mod: zmanjšuje izločanje gonadotropinov iz hipofize.

Učinki testosterona v nekaterih ciljnih organih se pojavijo po periferni pretvorbi testosterona v estradiol, ki se nato veže na estrogenske receptorje v celičnem jedru ciljnih celic, npr. v hipofizi, maščobnem tkivu, možganih, kosteh in Leydigovih celicah mod.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Perkutana absorpcija testosterona je od približno 9–14 % apliciranega odmerka.

Po perkutani absorpciji testosteron difundira v sistemsko cirkulacijo s sorazmerno stalno koncentracijo v 24-urnem ciklusu.

Koncentracija testosterona v serumu se povečuje od prve ure po uporabi in doseže stanje dinamičnega ravnovesja od drugega dne naprej. Amplituda dnevnih sprememb koncentracije testosterona je potem podobna kot med cirkadianim ritmom endogenega testosterona. Perkutana uporaba tako prepreči vrhove distribucije v krvi, ki jih povzročijo injekcije. V nasprotju s peroralno uporabo androgenov ne povzroči suprafiziološke koncentracije steroida v jetrih.

Uporaba 5 g tega zdravila zviša povprečno koncentracijo testosterona v plazmi za približno 2,5 ng/ml (8,7 nmol/l).

Po prekinitvi zdravljenja začne koncentracija testosterona upadati približno 24 ur po zadnjem odmerku. Koncentracija se vrne na izhodiščno v približno 72 do 96 urah po zadnjem odmerku.

Glavna aktivna presnovka testosterona sta dihidrotestosteron in estradiol.

Testosteron se izloča predvsem v urinu in blatu v obliki konjugiranih presnovkov testosterona.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z uporabo modela vzvratne mutacije (Amesov test) ali jajčniških celic hrčka je bilo ugotovljeno, da testosteron *in vitro* ni mutagen. V študijah na laboratorijskih živalih so ugotovili povezavo med zdravljenjem z androgeni in določenimi vrstami raka. Eksperimentalni podatki pri podganah kažejo večjo incidenco raka na prostati po zdravljenju s testosteronom.

Znano je, da spolni hormoni pripomorejo k pojavu določenih tumorjev, ki jih izzovejo znane kancerogene snovi. Med temi izsledki in dejanskim tveganjem za človeka niso ugotovili korelacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

karbomer 980
izopropilmiristat
96-odstotni etanol
natrijev hidroksid
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5 g v vrečici (PET/aluminij/LDPE).
Škatle z 1, 2, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 ali 100 vrečicami.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Laboratoires BESINS INTERNATIONAL
3, rue du Bourg l'Abbé
75003 PARIZ
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00194/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.2.2006

Datum zadnjega podaljšanja: 19.6.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 9. 2020