

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АНДРОЖЕЛЬ
(ANDROGEL)

Склад:

діюча речовина: testosterone;

1 г гелю містить тестостерону 16,2 мг;

допоміжні речовини: ізопропілміристат, етанол 96 %, карбомер (карбопол 980), натрію гідроксид 0,1 N, вода очищена.

Лікарська форма. Гель для зовнішнього застосування.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий або злегка опалесцюючий безбарвний гель із спиртовим запахом.

Фармакотерапевтична група. Андрогени. Похідні 3-оксоандростену. Код АТХ G03B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ендогенні андрогени, головним чином тестостерон, який секретується яєчками, і його головний метаболіт дигідротестостерон, відповідають за розвиток зовнішніх і внутрішніх статевих органів, а також вторинних статевих ознак у чоловіків (стимуляція росту волосся, огрубіння голосу, розвиток лібідо). Андрогени також стимулюють анаболізм протеїнів, розвиток скелетної мускулатури і розподіл жирової тканини, зменшують екскрецію рідини і рівень азоту, натрію, калію, хлориду і фосфору у сечі. Тестостерон зменшує гіпофізарну секрецію гонадотропінів.

У деяких органах-мішенях тестостерон виявляє свої ефекти після периферичної конверсії в естрадіол, який потім зв'язується з рецепторами естрогенів у ядрах клітин органів-мішеней, наприклад гіпофіза, жирової тканини, мозку, кісток і клітин Лейдига в яєчках.

Фармакокінетика.

Від 1 до 8,5 % нанесеної дози тестостерону абсорбується через шкіру.

Після всмоктування через шкіру тестостерон дифундує у системну циркуляцію з відносно постійною концентрацією протягом 24-годинного циклу.

Концентрація тестостерону у крові збільшується з першої години нанесення, досягаючи рівноважної концентрації вже з 2-ої доби. Після цього добові зміни концентрації тестостерону мають схожу амплітуду зі змінами, характерними для циркадного ритму секреції ендogenousого тестостерону. Таким чином, черезшкірний шлях застосування дає змогу уникнути пікових підйомів концентрації препарату у крові, які виникають після ін'єкцій, і супрафізіологічних концентрацій цього стероїду у печінці при пероральному прийомі андрогенів.

Застосування 5 г препарату забезпечує підвищення концентрації тестостерону у плазмі крові в середньому приблизно на 2,3 нг/мл (8,0 нмоль/л).

Після припинення лікування концентрація тестостерону починає знижуватися приблизно через 24 години після застосування останньої дози. Концентрація повертається до початкового рівня приблизно через 72–96 годин після застосування останньої дози.

Головними активними метаболітами тестостерону є дигідротестостерон і естрадіол. Тестостерон виводиться переважно з сечею, а також у невеликій кількості із калом у вигляді кон'югованих метаболітів.

У подвійно сліпому дослідженні III фази наприкінці 112-денного періоду лікування, під час якого доза лікарського засобу Андрожель могла бути підвищена залежно від рівнів загального тестостерону, у 81,6 % (ДІ 75,1–87,0 %) чоловіків рівні загального тестостерону були в межах діапазону норми для еугонадних молодих чоловіків (300–1000 нг/дл). У пацієнтів, які щоденно застосовували лікарський засіб Андрожель, середня ($\pm$ СВ) добова концентрація тестостерону на день 112 (C_{av}) становила 561 ($\pm$ 259) нг/дл, середня C_{max} – 845 ($\pm$ 480) нг/дл і середня C_{min} – 334 ($\pm$ 155) нг/дл. Відповідні концентрації на день 184 (подвійно сліпий період) становили: C_{av} – 536 ($\pm$ 236) нг/дл, середня C_{max} – 810 ($\pm$ 497) нг/дл і середня C_{min} – 330 ($\pm$ 147) нг/дл.

У відкритому дослідженні III фази наприкінці 264-денного періоду лікування, під час якого доза лікарського засобу Андрожель могла бути підвищена залежно від рівнів загального тестостерону, у 77 % (ДІ 69,8–83,2 %) чоловіків рівні загального тестостерону були в межах діапазону норми для еугонадних молодих чоловіків (300–1000 нг/дл).

У пацієнтів, які щоденно застосовували лікарський засіб Андрожель, середня ($\pm$ СВ) добова концентрація тестостерону на день 266 (C_{av}) становила 459 ($\pm$ 218) нг/дл, середня C_{max} – 689 ($\pm$ 414) нг/дл і середня C_{min} – 305 ($\pm$ 121) нг/дл. Відповідні концентрації на день 364 (подовження відкритого періоду) становили: C_{av} – 454 ($\pm$ 193) нг/дл, середня C_{max} – 698 ($\pm$ 382) нг/дл і середня C_{min} – 302 ($\pm$ 126) нг/дл.

Доклінічні дані з безпеки

Тестостерон виявився немутагенним у дослідженнях *in vitro* із використанням моделі реверсивних мутацій (тест Еймса) або клітин яєчників китайського хом'яка. У дослідженнях на лабораторних тваринах був виявлений взаємозв'язок між лікуванням андрогенами та деякими видами раку. Експериментальні дані дослідження на щурах показали збільшення частоти захворювань на рак передміхурової залози після лікування тестостероном.

Як відомо, статеві гормони сприяють розвитку деяких пухлин, спричинених відомими канцерогенними факторами. Важливість цих даних та актуальний ризик для людини залишаються невідомими.

Повідомлялося, що екзогенний тестостерон пригнічував сперматогенез у щурів, собак та нелюдиноподібних мавп. Зміни були оборотними після припинення лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Замісна гормональна терапія тестостероном у дорослих чоловіків з гіпогонадізмом, якщо його дефіцит підтверджений клінічним перебігом і лабораторними тестами.

Протипоказання.

Діагностований або підозрюваний рак передміхурової залози або рак грудних залоз.

Підвищена чутливість до тестостерону або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Через зміни антикоагулянтної активності (посилений ефект перорального антикоагулянту можливий унаслідок модифікації печінкового синтезу фактора коагуляції і конкурентного пригнічення зв'язування з білками плазми крові) рекомендується ретельний моніторинг протромбінового часу і визначення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Пацієнти, які отримують пероральні антикоагулянти, потребують ретельного нагляду, особливо на початку застосування андрогенів або після їх відміни.

Одночасне призначення тестостерону з адренокортикотропним гормоном (АКТГ) або кортикостероїдами може збільшувати ризик розвитку набряків. Тому ці препарати у комбінації слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам із захворюваннями серця, нирок або печінки.

Вплив на результати лабораторних тестів: андрогени можуть знижувати рівень тироксинзв'язуючого глобуліну, що призводить до знижених концентрацій T_4 у сироватці крові і до підвищеного засвоєння T_3 і T_4 . Рівні вільного гормону щитовидної залози залишаються незмінними, і клінічних ознак недостатності щитовидної залози немає.

При застосуванні андрогенів повідомлялося про зміни чутливості до інсуліну, переносимості глюкози, контролю глікемії, рівнів глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну. Пацієнтам із цукровим діабетом може бути необхідним зниження дозування антидіабетичних засобів.

Застосування крему або лосьйону від засмаги не знижує ефективності.

Змивання через 2 години після застосування не чинить суттєвого впливу на рівні тестостерону в крові.

Особливості застосування.

Андрожелъ слід застосовувати, тільки якщо підтверджена наявність гіпогонадізму (гіпер- і гіпогонадотропного) та інша можлива етіологія симптомів виключена до початку лікування. Необхідно, щоб дефіцит тестостерону був чітко продемонстрований клінічними проявами (регресія вторинних статевих характеристик, зміни будови тіла, астенія, зниження лібідо, еректильна дисфункція тощо) і підтверджений двома окремими аналізами крові на вміст тестостерону. Дотепер не існує єдиної думки щодо змін концентрації тестостерону залежно від віку, але необхідно мати на увазі, що фізіологічні рівні тестостерону в крові зменшуються з віком.

Через можливі коливання лабораторних значень усі виміри тестостерону слід робити в одній і тій же лабораторії.

Андрожелъ не є препаратом для лікування чоловічого безпліддя або імпотенції.

Перед початком застосування тестостерону всім пацієнтам необхідно пройти повне обстеження для виключення раку передміхурової залози. У пацієнтів, які отримують тестостерон, необхідно регулярно та ретельно перевіряти стан передміхурової залози і грудних залоз відповідно до рекомендованих методик (пальцеве ректальне дослідження, визначення простатспецифічного антигену (PSA) у сироватці крові) принаймні 1 раз на рік, а у пацієнтів літнього віку і у пацієнтів з факторами ризику (клінічними і сімейними) – 2 рази на рік.

Андрогени можуть прискорювати прогресування субклінічного раку передміхурової залози і доброякісної гіперплазії простати.

Андрожелъ слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями через ризик розвитку гіперкальціємії (і пов'язаної з нею гіперкальціурії) внаслідок метастазів у кістки. Таким пацієнтам рекомендується регулярно перевіряти концентрацію кальцію у крові.

У пацієнтів з тяжкою серцевою, печінковою або нирковою недостатністю або ішемічною хворобою серця лікування тестостероном може спричиняти тяжкі ускладнення, що характеризуються набряком із застійною серцевою недостатністю або без неї. У такому разі лікування слід негайно припинити. Крім того, у разі необхідності слід призначити діуретики.

Андрожелъ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з ішемічною хворобою серця.

Тестостерон може спричинити підвищення артеріального тиску, отже, Андрожелъ слід призначати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Тестостерон слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тромбофілією, оскільки надходили післяреєстраційні повідомлення про тромботичні ускладнення у таких пацієнтів під час лікування тестостероном.

Рівень тестостерону слід перевіряти на початку лікування та регулярно впродовж лікування. Лікар повинен відкоригувати дозу індивідуально, щоб забезпечити підтримку рівнів тестостерону на еугонадному рівні.

У пацієнтів, які тривалий час приймають андрогени, крім визначення рівня тестостерону у крові, необхідно періодично перевіряти такі лабораторні параметри: рівень гемоглобіну, гематокриту (для виявлення поліцитемії), функціональні проби печінки і ліпідний профіль.

Доступні дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату Андрожелъ пацієнтам віком від 65 років обмежені. На даний час немає єдиної думки щодо референтних значень рівня тестостерону залежно від віку. Однак потрібно враховувати зниження фізіологічних значень

рівня тестостерону в крові з віком.

Хворим на епілепсію і з мігренню Андрожель слід застосовувати з обережністю, тому що перебіг цих станів може погіршитися.

Є дані про підвищений ризик апное уві сні у пацієнтів з недорозвинутою статевою системою, які приймають ефіри тестостерону, особливо у тих, хто має такі фактори ризику як ожиріння і хронічні захворювання дихальних шляхів.

Поліпшення чутливості до інсуліну може спостерігатися у пацієнтів, які застосовували андрогени, що може вимагати зниження дози антидіабетичних засобів.

Деякі клінічні ознаки – дратівливість, знервованість, збільшення маси тіла, часті або тривалі ерекції – можуть вказувати на надмірний ефект андрогенів, що потребує корекції дози.

Якщо у пацієнта виникає тяжка місцева реакція, необхідно переглянути доцільність продовження терапії.

Застосування високих доз екзогенних андрогенів може пригнічувати сперматогенез через інгібування зворотного зв'язку гіпофізарного фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), що може призвести до появи патологічних значень показників сперми, включаючи кількість сперматозоїдів.

У пацієнтів, які отримують лікування андрогенами у зв'язку з гіпогонадізмом, іноді розвивається гінекомастія, що зрідка має персистуючий перебіг.

Андрожель не можна застосовувати жінкам через можливий вірилізуючий ефект.

До уваги спортсменів. Даний лікарський засіб містить активну речовину (тестостерон), що може дати позитивну реакцію в антидопінгових тестах.

Можливе попадання гелю на шкіру іншої людини

Якщо не дотримуватися обережності, гель з тестостероном може потрапити на шкіру іншої людини при тісному контакті, що може спричинити підвищення рівня тестостерону в сироватці крові і появу побічних ефектів (надмірний ріст волосся на обличчі та/або тілі, огрубіння голосу, порушення менструального циклу у жінок та передчасний статевий розвиток і збільшення статевих органів у дітей) у разі повторних контактів (ненавмисна андрогенізація). У разі появи вірилізації застосування тестостерону слід терміново припинити до встановлення причини.

Лікар повинен поінформувати пацієнта про цей ризик і необхідність дотримання заходів безпеки (див. нижче). Андрожель не слід призначати пацієнтам, які мають значний ризик недотримання заходів безпеки (при тяжкому алкоголізмі, наркоманії, тяжких психічних захворюваннях).

Можливого ризику потрапляння гелю на шкіру іншої людини можна запобігти (але не виключити), якщо носити одяг, який закриває місце нанесення гелю (наприклад, сорочка з рукавами). Перед контактом більшу частину тестостерону, що залишився на шкірі, можна видалити шляхом миття водою з милом.

При застосуванні препарату рекомендується дотримуватися таких заходів безпеки:

для пацієнтів:

- мити руки водою з милом після нанесення гелю;
- прикривати одягом (наприклад, сорочка з рукавами) місце нанесення препарату після того, як гель висохне;
- приймати душ і мити місце нанесення препарату водою з милом для видалення залишків тестостерону перед будь-якою ситуацією, коли можливий тісний контакт з іншою людиною;

для людей, які не лікуються препаратом Андрожель:

- у разі контакту з місцем нанесення гелю, яке не було промите або не було прикрите одягом, слід негайно промити водою з милом ділянку шкіри, на яку міг потрапити тестостерон;
- звернутися до лікаря у разі появи ознак гіперандрогенізації, таких як акне або зміни нормального росту волосся.

З огляду на дані про всмоктування тестостерону з препарату Андрожель *in vitro* пацієнтам слід витримувати не менше 2 годин між нанесенням гелю і прийняттям ванни або душу. Епізодичне прийняття ванни або душу у період між 2 і 6 годинами після нанесення гелю не буде суттєво впливати на результат лікування.

Щоб гарантувати безпеку партнераві, пацієнтові слід рекомендувати, наприклад, промити місце нанесення гелю з милом під час душу перед статевим актом або, якщо це неможливо, одягти сорочку або футболку, щоб закрити місце нанесення гелю протягом контакту.

Крім того, рекомендується носити одяг, що закриває місце нанесення гелю (наприклад, сорочка з рукавами), при контакті з дітьми, щоб запобігти попаданню гелю на їх шкіру.

Вагітним жінкам слід уникати будь-якого контакту з місцями нанесення препарату Андрожель. Якщо жінка, з якою контактує пацієнт, вагітна, йому необхідно посилити увагу до заходів безпеки при застосуванні, як описано вище (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Андрожель призначений тільки для лікування чоловіків.

Андрожель не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю через можливу вірилізацію плода. Клінічні дослідження такого лікування щодо жінок не проводили.

Вагітним жінкам слід уникати будь-якого контакту з місцями нанесення препарату Андрожель (див. розділ «Особливості застосування»). У разі контакту слід негайно вимити місця дотику водою з милом.

Андрожель може оборотно пригнічувати сперматогенез.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Андрогель не впливає або впливає незначним чином на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для зовнішнього застосування (на шкіру).

Дорослі чоловіки та чоловіки літнього віку

Рекомендована доза становить 2 натискування дозуючого пристрою (40,5 мг тестостерону) 1 раз на добу, бажано в один і той же самий час, вранці. Добова доза може регулюватися лікарем індивідуально для кожного пацієнта залежно від клінічного ефекту і результатів лабораторного контролю, але не має перевищувати 4 натискування дозуючого пристрою (81 мг тестостерону) на добу. Корекцію дози слід здійснювати шляхом додавання одного натискування на дозуючий пристрій.

Дозу слід збільшувати поступово, враховуючи рівень тестостерону в крові вранці перед нанесенням гелю. Рівноважна концентрація тестостерону у крові досягається звичайно на другу добу лікування препаратом Андрогель. Щоб відрегулювати дозу тестостерону, концентрацію тестостерону у крові слід виміряти вранці перед нанесенням гелю після досягнення рівноважного стану. Слід періодично оцінювати рівні тестостерону у крові. Дозу можна зменшити, якщо концентрація тестостерону у крові виявиться підвищеною. Якщо концентрація низька, дозу можна поступово збільшувати, але вона не має перевищувати 81 мг гелю на добу (4 натискування на дозуючий пристрій).

Терапію слід припинити, якщо рівні тестостерону у крові постійно перевищують діапазон нормальних значень при застосуванні найнижчої добової дози 20,25 мг (1,25 г гелю, що еквівалентно одному натискуванню на дозуючий пристрій) або якщо при застосуванні найвищої дози 81 мг тестостерону (5 г гелю, що еквівалентно чотирьом натискуванням на дозуючий пристрій) рівні тестостерону у крові не досягають діапазону нормальних значень.

Пацієнти з тяжким порушенням функції нирок або печінки

Див. розділ «Особливості застосування».

Спосіб застосування

Гель слід наносити пацієнтам самостійно на чисту, суху, здорову шкіру на обох плечах та верхніх частинах рук.

Гель слід наносити легкими рухами, розмазуючи його по шкірі тонким шаром. Гель не слід втирати у шкіру. Дати висохнути протягом принаймні 3–5 хвилин, перш ніж одягатися. Після нанесення гелю вимити руки водою з милом та прикрити місце нанесення одягом після того, як гель висохне. У будь-яких ситуаціях, коли передбачається тісний контакт місцем нанесення гелю з іншою людиною, місце застосування лікарського засобу слід ретельно вимити водою з милом. Додаткову інформацію щодо миття після застосування лікарського засобу див. у розділі «Особливості застосування».

Не слід наносити гель на геніталії, оскільки спирт у високій концентрації може спричинити місцеве подразнення.

Щоб отримати першу дозу необхідно заповнити дозуючий пристрій. Для цього, утримуючи флакон у вертикальному положенні, необхідно зробити три повільні та повні натискування на дозуючий пристрій. Гель після перших трьох натискувань слід безпечно утилізувати. Дозуючий пристрій необхідно заповнювати тільки перед першим застосуванням.

Після процедури заповнення слід зробити одне повне натискування на дозуючий пристрій для вивільнення 1,25 г лікарського засобу Андрожель у долоню та потім нанести його на плечі та верхню частину рук (див. рисунок).

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Андрожель дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Лише один випадок гострого передозування тестостерону після ін'єкції був описаний у літературі. Це стосувалося порушення мозкового кровотоку у пацієнта з високою концентрацією тестостерону у плазмі крові – 114 нг/мл (395 нмоль/л). Малоймовірно, що такий високий рівень тестостерону може бути досягнутий при трансдермальному застосуванні.

Лікування передозування повинно включати припинення застосування лікарського засобу Андрожель та відповідну симптоматичну та підтримувальну терапію.

Побічні реакції.

Найчастіше при застосуванні рекомендованої дози препарату Андрожель можуть виникати такі побічні реакції, як психічні розлади та шкірні реакції у місці нанесення гелю.

У таблиці нижче наведено побічні реакції, про які повідомляли у 182-денному подвійно сліпому періоді клінічного дослідження III фази лікарського засобу Андрожель та які частіше спостерігалися у групі застосування лікарського засобу Андрожель (n=234), ніж у групі плацебо (n=40).

Таблиця 1

Частота побічних реакцій при застосуванні лікарського засобу Андрожель у дослідженні III фази

Класи систем органів MedDRA	Побічні реакції (терміни переважного використання)	
	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Психічні порушення	Симптоми емоційних порушень * (зміни настрою, афективний розлад, гнів, агресивність, нетерплячість, безсоння, незвичайні сновидіння, підвищене лібідо)	
Порушення з боку судин		Злоякісна гіпертензія, припливи, флебіт
Порушення з боку травної системи		Діарея, здуття живота, біль у ротовій порожнині
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні реакції * (акне, алопеція, сухість шкіри, ураження шкіри, контактний дерматит, зміна кольору волосся, висип, підвищена чутливість у місці нанесення, свербіж у місці нанесення)	
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз		Гінекомастія, порушення з боку грудного сосочка, біль у яєчках, підвищена ерекція
Загальні розлади та стан місця нанесення		М'який набряк
Результати досліджень	Підвищений рівень PSA, підвищений гематокрит або підвищений рівень гемоглобіну	

* Побічні реакції згруповані.

Через наявність спирту часті нанесення на шкіру можуть спричинити подразнення та сухість шкіри.

Зазначені нижче побічні реакції були виявлені протягом післяреєстраційного застосування лікарського засобу Андрожель. Оскільки повідомлення про побічні явища надходили добровільно від популяції невідомої чисельності, то неможливо достовірно оцінити їхню частоту чи встановити причинний зв'язок з експозицією препарату.

Таблиця 2

Побічні реакції при застосуванні лікарського засобу Андрожель за даними спонтанних повідомлень

Класи систем органів MedDRA	Побічні реакції (терміни переважного використання)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Поліцитемія, анемія
Психічні порушення	Безсоння, депресія, тривожність, агресивність

Порушення з боку нервової системи	Головний біль, запаморочення, парестезія
Порушення з боку судин	Вазодилатація (гарячі припливи), тромбоз глибоких вен
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення	Задишка
Порушення з боку травної системи	Нудота
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Реакція у місці нанесення, акне, алопеція, підвищене потовиділення, гіпертрихоз
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Кістково-м'язовий біль
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи	Порушення сечовипускання
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Гінекомастія, порушення з боку яєчок, збільшення передміхурової залози, олігоспермія, доброякісна гіперплазія передміхурової залози
Загальні розлади та стан місця нанесення	Астенія, набряк, нездужання
Результати досліджень	Збільшення маси тіла, підвищений рівень PSA, підвищений гематокрит або підвищений рівень гемоглобіну

Зазначені нижче побічні реакції були виявлені протягом післяреєстраційного застосування препаратів тестостерону.

Таблиця 3

Побічні реакції при застосуванні препаратів тестостерону

Класи систем органів MedDRA	Побічні реакції (терміни переважного використання)
	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Підвищений гематокрит, збільшення кількості еритроцитів, підвищений рівень гемоглобіну

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Після першого розкриття упаковки – 30 днів.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

88 г гелю у флаконі з дозуючим пристроєм, по одному флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Безен Меньюфекчурінг Белджіум.

Лабораторії Безен Інтернешнл.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

Грот-Бігарденштрат 128, 1620 Дрогенбос, Бельгія.

13 рю Пер'є, Монруж, 92120, Франція.