

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seltigex, 16,2 mg/g, żel przezskórny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden gram żelu zawiera 16,2 mg testosteronu. Jedno naciśnięcie pompki dozującej dostarcza 1,25 g żelu, zawierającego 20,25 mg testosteronu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: ten produkt leczniczy zawiera 0,9 g alkoholu (etanolu) w każdej dawce 1,25 g żelu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Żel przezskórny

Lepki, bezbarwny, lekko opalizujący żel.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Mężczyźni - dorośli i w podeszłym wieku

Zalecana dawka to dwa naciśnięcia pompki dozującej (tj. 40,5 mg testosteronu), stosowane raz na dobę mniej więcej o tej samej porze, najlepiej rano. Dawka dobową powinna zostać skorygowana przez lekarza zależnie od odpowiedzi klinicznej lub wyników badań laboratoryjnych, indywidualnie dla każdego pacjenta, przy czym nie należy przekraczać dawki dobowej odpowiadającej czterem naciśnięciom pompki dozującej lub 81 mg testosteronu. Wielkość dawki koryguje się stopniowo o ilość żelu odpowiadającą jednemu naciśnięciu pompki.

Dawkę należy dostosować na podstawie porannego stężenia testosteronu we krwi, oznaczonego przed zastosowaniem tego produktu leczniczego. Stężenia testosteronu we krwi w stanie stacjonarym osiągane są mniej więcej w drugiej dobie stosowania produktu leczniczego Seltigex. W celu sprawdzenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki, oznaczenie stężenia testosteronu we krwi należy wykonać rano, przed nałożeniem żelu, po osiągnięciu stanu stacjonarnego. Oznaczenie stężenia testosteronu we krwi należy wykonywać okresowo. Dawkę można zmniejszyć, jeżeli stężenie testosteronu we krwi jest większe od pożądanych wartości. Jeżeli stężenie to będzie małe, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając jednak dawki 81 mg testosteronu (cztery dawki żelu) na dobę.

Należy przerwać leczenie, jeżeli przy zastosowaniu najmniejszej dawki dobowej, wynoszącej 20,25 mg (1,25 g żelu, co odpowiada jednemu naciśnięciu pompki dozującej) stężenie testosteronu we krwi stale przekracza wartości prawidłowe lub jeżeli nie można osiągnąć prawidłowego stężenia testosteronu we krwi przy zastosowaniu największej dawki, wynoszącej 81 mg (5 g żelu, co odpowiada czterem naciśnięciom pompki dozującej).

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek lub wątroby

Patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Seltigex u pacjentów płci męskiej w wieku poniżej 18 lat.

Nie ma dostępnych danych.

Stosowanie u kobiet

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Sposób podawania

Podanie przezskórne.

Pacjentów należy poinformować, że inne osoby (w tym dzieci i osoby dorosłe) nie powinny mieć kontaktu z obszarem ciała, na który nałożono żel z testosteronem (patrz punkt 4.4).

Żel powinien być nakładany samodzielnie przez pacjenta na czystą, suchą, zdrową skórę obu barków lub obu ramion.

Żel wystarczy po prostu delikatnie rozsmarować jako cienką warstwę. Nie jest konieczne wcieranie go w skórę. Pacjent powinien pozostawić żel do wyschnięcia na co najmniej 3 do 5 minut przed ubraniem się.

- Po nałożeniu żelu należy dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.
Po wyschnięciu żelu zakryć miejsce (miejsca) nałożenia czystą odzieżą (np. podkoszulkiem). Po nałożeniu tego produktu leczniczego pacjenci powinni odczekać przynajmniej 1 godzinę, zanim wezmą prysznic lub kąpiel.

Nie stosować na okolice narządów płciowych, ponieważ ze względu na dużą zawartość alkoholu w produkcie leczniczym może to wywołać miejscowe podrażnienie.

Aby otrzymać pełną pierwszą dawkę, konieczne jest napełnienie pompki dozującej pojemnika. W tym celu należy trzykrotnie powoli wcisnąć do końca tłok dozownika, trzymając pojemnik w pozycji pionowej. Należy w bezpieczny sposób usunąć trzy pierwsze dawki żelu. Napełnienie pompki dozującej jest niezbędne jedynie przed podaniem pierwszej dawki.

Po napełnieniu pompki dozującej, należy jednokrotnie wcisnąć tłok dozownika do końca, wyciskając 1,25 g tego produktu leczniczego na dłoń, a następnie nałożyć go na ramiona i barki.

Kontakt przez skórę

Przed bliskim kontaktem fizycznym z inną osobą (dorosłym lub dzieckiem), po upływie zalecanego czasu (co najmniej 1 godzina) należy umyć miejsce nałożenia żelu wodą z mydłem i ponownie zakryć czystą odzieżą. Należy poinformować pacjentów o konieczności noszenia odzieży zakrywającej miejsce nałożenia żelu przez cały czas, aby zapobiec przypadkowemu przeniesieniu produktu leczniczego na inne osoby, a także na zwierzęta domowe.

Więcej informacji dotyczących mycia po zastosowaniu dawki produktu leczniczego znajduje się w punkcie 4.4 (podpunkt „Przeniesienie przez skórę”).

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania tego produktu leczniczego:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- rozpoznanie lub podejrzenie raka gruczołu krokowego lub raka sutka.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy należy stosować tylko wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia potwierdzono hipogonadyzm (hiper- lub hipogonadotropowy) i wykluczono inną etiologię objawów. Na niedobór testosteronu powinny jasno wskazywać objawy kliniczne (zanik drugorzędowych cech płciowych, zmiana składu ciała, uczucie zmęczenia, zmniejszenie libido, zaburzenia wzwodu itp.) i należy go potwierdzić dwoma niezależnymi pomiarami stężenia testosteronu we krwi. Do chwili obecnej, nie uzgodniono swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Jednakże, należy wziąć pod uwagę fakt, że fizjologicznie stężenie tego hormonu w surowicy krwi zmniejsza się z wiekiem.

Ze względu na zmienność wyników badań laboratoryjnych, wszystkie pomiary stężenia testosteronu u danej osoby należy przeprowadzać w tym samym laboratorium.

Przed rozpoczęciem stosowania testosteronu, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani dokładnym badaniom, mającym na celu wykluczenie ryzyka istniejącego wcześniej raka gruczołu krokowego. U pacjentów leczonych testosteronem należy starannie i regularnie wykonywać badania gruczołu krokowego i sutków, zgodnie z zalecanymi metodami postępowania [badanie *per rectum* i oznaczanie stężenia swoistego antygenu sterczowego (ang. prostate specific antigen, PSA)] w surowicy krwi, co najmniej raz w roku, a u osób w podeszłym wieku i pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka (u których występują kliniczne lub rodzinne czynniki ryzyka) dwa razy w roku.

Androgeny mogą przyspieszać rozwój niejawnego klinicznie raka gruczołu krokowego i łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Ten produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą nowotworową, u których występuje zwiększone ryzyko hiperkalcemii (i związanej z nią hiperkalciurii) z powodu przerzutów do kości. Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia wapnia we krwi u tych pacjentów.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, wątroby lub nerek albo chorobą niedokrwienną serca leczenie testosteronem może spowodować poważne powikłania w postaci obrzęków, przebiegających z zastoinową niewydolnością serca lub bez niej. W takim przypadku, leczenie tym produktem należy natychmiast przerwać. Ponadto, konieczne może być leczenie diuretykami.

Testosteron może powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, w związku z czym, ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym.

Testosteron należy stosować ostrożnie u pacjentów z trombofilią lub czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), ponieważ po wprowadzeniu testosteronu do obrotu zgłaszano występowanie u tych pacjentów podczas leczenia testosteronem zdarzeń zakrzepowych (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepica żył siatkówki). U pacjentów z trombofilią notowano przypadki ŻChZZ nawet podczas leczenia przeciwzakrzepowego, dlatego po wystąpieniu pierwszego zdarzenia zakrzepowego należy dokładnie rozważyć kontynuowanie leczenia testosteronem. W przypadku kontynuacji leczenia, należy podjąć dalsze środki w celu zmniejszenia u danego pacjenta ryzyka ŻChZZ.

Należy monitorować stężenie testosteronu na początku i regularnie podczas leczenia. Lekarze powinni indywidualnie dostosowywać dawkowanie w celu zapewnienia stężenia testosteronu występującego podczas prawidłowej czynności gonad.

U pacjentów długotrwale leczonych androgenami należy również regularnie monitorować następujące parametry laboratoryjne: stężenie hemoglobiny, hematokryt (pod kątem polycytemii), testy czynnościowe wątroby i profil lipidowy. Do chwili obecnej, nie uzgodniono swoistych dla wieku wartości referencyjnych stężenia testosteronu. Należy wziąć pod uwagę fakt, że fizjologicznie stężenie tego hormonu w surowicy krwi zmniejsza się z wiekiem.

Należy zachować ostrożność, stosując ten produkt leczniczy u pacjentów z padaczką i migreną, ponieważ może dojść do zaostrzenia tych stanów.

Istnieją opublikowane doniesienia, dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia bezdechu sennego u osób z hipogonadyzmem leczonych estrami testosteronu, szczególnie u osób z takimi czynnikami ryzyka, jak otyłość i przewlekłe choroby układu oddechowego.

U pacjentów leczonych androgenami może nastąpić poprawa wrażliwości na insulinę, co może wymagać zmniejszenia dawek leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5). U pacjentów leczonych androgenami zaleca się monitorowanie stężenia glukozy i HbA_{1c}.

Niektóre objawy kliniczne: drażliwość, nerwowość, zwiększenie masy ciała, częste lub przedłużone erekcje mogą wskazywać na nadmierne narażenie na androgeny, co wymaga korekty dawkowania.

Jeżeli u pacjenta wystąpią ciężkie reakcje w miejscu podania tego produktu leczniczego, należy ponownie ocenić konieczność leczenia i, w razie potrzeby, je przerwać.

Sportowców należy poinformować, że ten produkt leczniczy zawiera substancję czynną (testosteron), która może dawać dodatni wynik w testach antydopingowych.

Stosowanie dużych dawek egzogennych androgenów może prowadzić do odwracalnego zahamowania spermatogenezy w wyniku sprzężenia zwrotnego i hamowania wydzielania hormonu folikulotropowego (ang. follicle-stimulating hormone, FSH) przez przysadkę, co może wywierać potencjalnie szkodliwy wpływ na parametry nasienia, w tym na liczbę plemników.

Sporadycznie, u pacjentów z hipogonadyzmem leczonych androgenami, może wystąpić i utrzymywać się ginekomastia.

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany przez kobiety, ze względu na możliwe działania wirylizujące.

Przeniesienie przez skórę

Jeśli nie są przestrzegane środki ostrożności, testosteron w żelu może zostać przeniesiony na inne osoby poprzez bliski kontakt fizyczny w dowolnym momencie po jego zastosowaniu, co w przypadku powtarzającego się kontaktu może prowadzić do zwiększenia stężenia tego hormonu w surowicy krwi i wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych [np. wzrost owłosienia na twarzy i (lub) ciele, obniżenie głosu, nieregularne cykle miesięczne u kobiet oraz przedwczesne dojrzewanie i powiększenia narządów płciowych u dzieci] (niezamierzona androgenizacja). Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku bliskiego kontaktu fizycznego z dziećmi w okresie stosowania tego produktu leczniczego, ponieważ nie można wykluczyć wtórnego przeniesienia testosteronu przez odzież. Należy skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych u innej osoby, która mogła zostać przypadkowo narażona na działanie testosteronu w postaci żelu. Lekarz powinien dokładnie poinformować pacjenta o ryzyku przeniesienia testosteronu, np. podczas kontaktu z inną osobą, w tym z dziećmi oraz o zaleceniach dotyczących bezpieczeństwa. Lekarz prowadzący powinien zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, w przypadku

których występuje duże ryzyko niezastosowania się do zaleceń zawartych w podpunkcie „Sposób podawania” (patrz punkt 4.2). W przypadku fizycznego kontaktu z drugą osobą, kluczowe jest przestrzeganie techniki nakładania żelu. Przed bliskim kontaktem fizycznym z inną osobą (dorosłą lub dzieckiem), po upływie zalecanego czasu (co najmniej 1 godziny) miejsce aplikacji należy umyć wodą z mydłem i ponownie przykryć miejsce czystą odzieżą. W razie kontaktu innej osoby z tym produktem leczniczym, powinna ona natychmiast umyć zanieczyszczone miejsce wodą z mydłem.

Ten produkt leczniczy zawiera etanol: u noworodków (wcześniaków i noworodków urodzonych w terminie) duże stężenie etanolu może powodować ciężkie reakcje miejscowe i ogólnoustrojową toksyczność ze względu na znaczne wchłanianie przez niedojrzałą skórę (szczególnie pod opatrunkiem okluzyjnym).

Kobiety w ciąży muszą unikać wszelkich kontaktów z miejscem nałożenia tego produktu leczniczego. Jeżeli partnerka pacjenta leczonego tym produktem leczniczym zajdzie w ciążę, pacjent musi ściśle przestrzegać zalecanych środków ostrożności (patrz również punkt 4.6).

Ten produkt leczniczy zawiera 0,9 g alkoholu (etanolu) w każdej dawce 1,25 g żelu.

Może powodować pieczenie uszkodzonej skóry.

Ten produkt leczniczy zawiera etanol wspomagający przenikanie leku przez skórę i jest łatwopalny. Przy nakładaniu tego produktu leczniczego należy zachować ostrożność i unikać źródeł ciepła i (lub) otwartych płomieni do czasu wyschnięcia żelu na skórze.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Ze względu na zmianę działania przeciwzakrzepowego (nasilone działanie doustnego leku przeciwzakrzepowego w wyniku modyfikacji syntezy czynników krzepnięcia w wątrobie oraz kompetycyjnego hamowania wiązania się tego produktu leczniczego z białkami osocza) zaleca się częstsze wykonywanie oznaczeń czasu protrombinowego oraz międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalized ratio, INR). Pacjenci przyjmujący doustne leki przeciwzakrzepowe wymagają uważnej kontroli, zwłaszcza w momencie rozpoczynania lub zakończenia leczenia androgenami.

Kortykosteroidy

Jednoczesne podawanie testosteronu z hormonem adrenokortykotropowym (ang. adrenocorticotrophic hormone, ACTH) lub kortykosteroidami może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęków. Z tego względu, należy zachować ostrożność podając te produkty lecznicze, szczególnie pacjentom z chorobami serca, nerek lub wątroby.

Badania laboratoryjne

Wpływ na badania laboratoryjne: androgeny mogą zmniejszać stężenie globuliny wiążącej tyroksynę, co prowadzi do zmniejszenia stężenia T_4 w surowicy krwi oraz do zwiększenia wychwytu T_3 i T_4 na żywicy. Jednakże, stężenie wolnych hormonów tarczycy nie ulega zmianie i nie stwierdzono objawów klinicznych niedoczynności tarczycy.

Insulina i inne leki przeciwcukrzycowe

Androgeny mogą poprawiać tolerancję glukozy i zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę lub inne leki przeciwcukrzycowe u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.4). Z tego względu, należy kontrolować pacjentów z cukrzycą, szczególnie na początku lub na końcu leczenia oraz w regularnych odstępach czasu w trakcie stosowania produktu leczniczego Seltigex.

Jednoczesne stosowanie testosteronowej terapii zastępczej oraz inhibitorów kotransportera

sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia erytrocytozy. Ponieważ obie substancje mogą niezależnie zwiększać stężenie hematokrytu, możliwe jest wystąpienie efektu skumulowanego (patrz również punkt 4.4). U pacjentów otrzymujących oba rodzaje leczenia zaleca się monitorowanie hematokrytu i stężenia hemoglobiny.

Filtry przeciwsłoneczne

Zastosowanie kremu przeciwsłonecznego lub balsamu nie zmniejsza skuteczności tego produktu leczniczego.

Mycie miejsca nałożenia po upływie 2 godzin od zastosowania produktu leczniczego nie ma istotnego wpływu na stężenie testosteronu we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Ten produkt leczniczy może powodować odwracalne zahamowanie spermatogenezy.

Ciąża

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania wyłącznie przez mężczyzn.

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u kobiet w ciąży ani u kobiet karmiących piersią.

Kobiety w ciąży muszą unikać wszelkich kontaktów z tym produktem leczniczym (patrz punkt 4.4), ze względu na możliwe niepożądane działania wirylizujące na płód. W razie przypadkowego kontaktu przez skórę należy jak najszybciej dokładnie umyć wodą z mydłem okolicę skóry narażoną na kontakt.

Karmienie piersią

Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, wymienione w tabeli, bazują na danych uzyskanych po dopuszczeniu testosteronu do obrotu, badaniach klinicznych i efektach klasy leków.

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanej dawki dobowej żelu były reakcje skórne w miejscu nałożenia (rumień, trądzik, suchość skóry) i objawy emocjonalne.

b. Tabela zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych oraz pochodzące z doświadczeń po wprowadzeniu testosteronu do obrotu (na podstawie zgłoszeń spontanicznych lub przypadków opisanych w literaturze).

Działania niepożądane sklasyfikowano zgodnie z częstością ich występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych testosteronu stosowanego przezskórnie.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			Nowotwór wątroby		Rak prostaty
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Zwiększenie masy ciała, zaburzenia elektrolitowe (zatrzymywanie sodu, chlorków, potasu, wapnia, nieorganicznych fosforanów i wody) podczas stosowania dużych dawek i (lub) długotrwałego stosowania
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia nastroju, objawy emocjonalne (nagłe zmiany nastroju, zaburzenia afektywne, gniew, agresja, zniecierpliwienie, bezsenna, nietypowe sny, zwiększone libido)				Nerwowość, depresja, wrogość
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, parestezje, amnezja, przeczulica, ból głowy				
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze złośliwe, uderzenia gorąca			

		i (lub) nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żył			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Bezdech senny
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Ból w jamie ustnej, wzdęcia brzucha			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Żółtaczka, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, pokrzywka	Trądzik, hirsutyzm, wysypka, suchość skóry, łojotok, uszkodzenia skóry, kontaktowe zapalenie skóry, zmiany koloru włosów, nadwrażliwość w miejscu nałożenia, świąd w miejscu nałożenia			Reakcje skórne ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Niedrożność dróg moczowych
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Skurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia ¹	Zaburzenia w obrębie sutków, nieprawidłowości gruczołu krokowego, ból jąder, zwiększona częstość erekcji	Priapizm		Zmiany libido, stosowanie dużych dawek testosteronu zwykle powoduje odwracalne zahamowanie lub zmniejszenie spermatogenezy zmniejszając, w ten sposób rozmiar jąder

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu nałożenia	Obrzęk tworzący dołek przy ucisku			Astenia, złe samopoczucie, obrzęk, reakcje nadwrażliwości, zwiększenie występowania zatrzymywania wody i obrzęków ³
Badania diagnostyczne	Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (policytomia, lipidy), zwiększony hematokryt, zwiększone stężenie hemoglobiny, zwiększenie liczby krwinek czerwonych	Zwiększenie stężenia PSA			
¹ Może wystąpić i utrzymywać się u pacjentów leczonych testosteronem z powodu hypogonadyzmu ² Reakcje skórne ze względu na zawartość alkoholu, częste nakładanie na skórę może powodować podrażnienia i suchość skóry ³ Duże dawki lub długotrwałe stosowanie testosteronu czasami zwiększa częstość występowania zatrzymywania wody i obrzęków					

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W razie zaobserwowania klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych nadmiernego narażenia na androgen należy zmierzyć stężenie testosteronu w surowicy krwi. W zgłoszonych przypadkach przedawkowania testosteronu odnotowano również wysypkę w miejscu nałożenia.

Postępowanie

Postępowanie w przypadku przedawkowania obejmuje natychmiastowe umycie miejsca nałożenia i przerwanie leczenia, jeśli tak zaleci lekarz prowadzący.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: androgeny. Kod ATC: G03BA03.

Endogenne androgeny wydzielane przez jądra, w tym testosteron, a także jego główny metabolit dihydrotestosteron (DHT), odpowiadają za rozwój zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych oraz za zachowanie drugorzędowych cech płciowych (stymulacja porostu włosów, obniżenie głosu, rozwój libido). Androgeny wywierają również ogólny wpływ na anabolizm białek, rozwój mięśni szkieletowych i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu oraz odpowiadają za zmniejszenie wydalania azotu, sodu, potasu, chlorków, fosforanów i wody z moczem.

Testosteron zmniejsza wydzielanie gonadotropin przez przysadkę.

Oddziaływanie testosteronu na niektóre narządy docelowe pojawia się po obwodowej konwersji tego hormonu do estradiolu, który z kolei wiąże się z receptorami estrogenowymi w jądrach komórek docelowych, np. komórek przysadki, komórek tłuszczowych, komórek mózgu, komórek kostnych oraz komórek Leydiga w jądrach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie testosteronu przez skórę po zastosowaniu tego produktu leczniczego wynosi od 1% do 8,5%.

Dystrybucja

Po wchłonięciu przez skórę, testosteron przenika drogą dyfuzji do krążenia ogólnego, gdzie utrzymuje się jego względnie stałe stężenie w czasie 24-godzinne go cyklu.

Stężenia testosteronu w surowicy krwi zwiększają się od pierwszej godziny po podaniu, osiągając stan stacjonarny od drugiego dnia. Dobowe zmiany stężenia testosteronu mają wtedy podobną amplitudę, jak zmiany obserwowane w ramach rytmu okołodobowego wydzielania endogenne go testosteronu. Dlatego, droga przezskórna pozwala na uniknięcie nagłego zwiększenia stężenia produktu leczniczego we krwi w trakcie jego dystrybucji, typowego w przypadku stosowania testosteronu we wstrzyknięciach. Nie prowadzi to do uzyskania większego niż fizjologiczne stężenia hormonów steroidowych w wątrobie, w przeciwieństwie do doustnej terapii androgenowej.

Metabolizm

Podanie 2,5 g tego produktu leczniczego prowadzi do średniego zwiększenia stężenia testosteronu w osoczu o około 2,2 ng/mL (7,7 nmol/L).

Po zakończeniu leczenia, stężenie testosteronu zaczyna się zmniejszać po upływie około 24 godzin od zastosowania ostatniej dawki. Stężenie to powraca do wartości wyjściowej po upływie około 72 do 96 godzin od podania ostatniej dawki.

Najważniejszymi czynnymi metabolitami testosteronu są dihydrotestosteron i estradiol.

Eliminacja

Testosteron jest wydalany przede wszystkim z moczem w postaci sprzężonych metabolitów testosteronu, a niewielka ilość jest wydalana w postaci niezmienionej z kałem.

Na zakończenie trwającego 112 dni okresu leczenia w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym III fazy, podczas którego występowała możliwość dostosowania dawki testosteronu w oparciu o całkowite stężenie testosteronu, u 81,6% (CI 75,1–87,0%) pacjentów

stwierdzono całkowite stężenie testosteronu w zakresie prawidłowym dla młodych mężczyzn z zachowaną czynnością gonad (300-1000 ng/dL). U pacjentów stosujących testosteron w dawce 16,2 mg/g na dobę, średnie ($\pm$ SD) dobowe stężenie testosteronu w dniu 112. (C_{av}) wynosiło 561 ($\pm$ 259) ng/dL, średnia wartość C_{max} wynosiła 845 ($\pm$ 480) ng/dL, a średnia wartość C_{min} wynosiła 334 ($\pm$ 155) ng/dL. Odpowiadające im stężenia w dniu 182. (okres prowadzony metodą podwójnie ślepej próby) wynosiły C_{av} 536 ($\pm$ 236) ng/dL, średnia wartość C_{max} 810 ($\pm$ 497) ng/dL i średnia wartość C_{min} 330 ($\pm$ 147) ng/dL.

Na zakończenie trwającego 264 dni okresu leczenia w otwartym badaniu klinicznym III fazy, podczas którego występowała możliwość dostosowania dawki tego produktu leczniczego na podstawie całkowitego stężenia testosteronu, u 77% (CI 69,8–83,2%) pacjentów stwierdzono całkowite stężenie testosteronu w zakresie prawidłowym dla młodych mężczyzn z zachowaną czynnością gonad (300-1000 ng/dL).

U pacjentów stosujących testosteron codziennie, średnie ($\pm$ SD) dobowe stężenie testosteronu w dniu 266. (C_{av}) wynosiło 459 ($\pm$ 218) ng/dL, średnia wartość C_{max} wynosiła 689 ($\pm$ 414) ng/dL, a średnia wartość C_{min} wynosiła 305 ($\pm$ 121) ng/dL. Odpowiadające im stężenia w dniu 364. (przedłużony etap otwarty) wynosiły C_{av} 454 ($\pm$ 193) ng/dL, średnia wartość C_{max} 698 ($\pm$ 382) ng/dL i średnia wartość C_{min} 302 ($\pm$ 126) ng/dL.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem modelu mutacji powrotnych (test Ames) oraz z zastosowaniem komórek jajnika chomika chińskiego stwierdzono, że testosteron nie wykazuje właściwości mutagennych. W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych obserwowano związek pomiędzy terapią androgenową i rozwojem niektórych nowotworów. Dane z doświadczeń na szczurach wykazały zwiększoną częstość występowania raka gruczołu krokowego po leczeniu testosteronem.

Wiadomo, że hormony płciowe ułatwiają rozwój niektórych nowotworów wywoływanych przez znane czynniki rakotwórcze. Nie stwierdzono powiązania pomiędzy tymi odkryciami i rzeczywistym ryzykiem u ludzi.

U szczurów, psów i zwierząt z rzędu naczelnych po podaniu egzogenego testosteronu zgłaszano zaburzenia spermatogenezy, które były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karbomer 980
Izopropylu mirystynian
Etanol 96%
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik wielodawkowy (składający się z saszetki z laminatu z LDPE, umieszczonej w butelce z polipropylenu), z pompką dozującą z polipropylenu zawierający 90 g żelu, dostarczający co najmniej 60 dawek.

Dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 2, 3 lub 6 pojemników, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Exeltis Poland Sp. z o. o.
ul. Szamocka 8
01-748 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29706

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO