

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АНДРОГЕЛЬ®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Андрогель®

Международное непатентованное наименование: тестостерон

Лекарственная форма: гель для наружного применения

Состав:

В 1 г геля содержится:

Действующее вещество:

Тестостерон 10 мг

Вспомогательные вещества: изопропилмириристанат 5 мг, карбомер 980 9 мг, натрия гидроксид 47,2 мг, этанол 96% 0,714 г, вода очищенная до 1 г

В 1 пакете, содержащем 5,0 г геля:

Действующее вещество:

Тестостерон 50 мг

Вспомогательные вещества: изопропилмириристанат 25 мг, карбомер 980 45 мг, натрия гидроксид 236 мг, этанол 96% 3,570 г, вода очищенная до 5 г

В 1 извлекаемой дозе флакона, содержащей 1,25 г геля:

Действующее вещество:

Тестостерон 12,5 мг

Вспомогательные вещества: изопропилмириристанат 6,25 мг, карбомер 980 11,25 мг, натрия гидроксид 59 мг, этанол 96% 0,892 г, вода очищенная до 1,25 г.

Описание

Прозрачный или слабо опалесцирующий бесцветный гель с характерным запахом спирта.

Фармакотерапевтическая группа: андроген

Код АТХ: G03BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эндогенные андрогены, в основном тестостерон, секретируемые яичками, и их основной метаболит дигидротестостерон ответственны за развитие наружных и внутренних половых органов и за развитие и сохранение вторичных половых признаков (стимулирование роста

волос, огрубление голоса), либидо; за общее влияние на анаболизм протеинов; за развитие скелетной мускулатуры и распределение подкожной жировой клетчатки; за уменьшение экскреции с мочой азота, натрия, калия, хлоридов, фосфатов и воды. Тестостерон не вызывает развития тестикул: он уменьшает гипофизарную секрецию гонадотропинов.

Эффекты тестостерона на некоторые органы-мишени проявляются после периферического преобразования тестостерона в эстрадиол, который затем связывается с эстрогеновыми рецепторами в ядрах клеток органов-мишеней (таких как гипофиз, жировая ткань, мозг, кости и т.д.).

Фармакокинетика

Всасывание

Степень абсорбции тестостерона через кожу варьирует в пределах приблизительно от 9% до 14% от нанесенной дозы. После всасывания через кожу тестостерон поступает в системный кровоток в относительно постоянных концентрациях в течение 24-х часов.

Распределение

Концентрация тестостерона в плазме крови возрастает с первого часа после применения препарата Андрогель[®], достигая постоянного значения со 2-го дня терапии. Суточные колебания концентраций тестостерона имеют такую же амплитуду, как и наблюдаемые в циркадных ритмах изменения концентрации эндогенного тестостерона. При наружном пути введения препарата отсутствуют супрафизиологические пики концентрации тестостерона в крови, возникающие при инъекционном способе применения.

В противоположность пероральной терапии андрогенами, наружное применение препарата не вызывает повышения концентраций половых гормонов в печени выше физиологических норм.

Применение 5 г препарата Андрогель[®] вызывает среднее увеличение концентрации тестостерона в плазме крови приблизительно на 2,5 нг/мл (8,7 нмоль/л).

После прекращения лечения концентрация тестостерона начинает снижаться примерно через 24 часа после последнего приема. Концентрация возвращается к исходному уровню примерно через 72-96 часов после приема последней дозы.

Метаболизм

Основными активными метаболитами тестостерона являются дигидротестостерон и эстрадиол.

Выведение

Препарат Андрогель[®] выводится, в основном, почками и через кишечник в виде конъюгированных метаболитов тестостерона.

Показания к применению

Заместительная терапия тестостероном при гипогонадизме у мужчин, когда дефицит тестостерона подтвержден клиническими симптомами и лабораторными тестами.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тестостерону и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата;
- диагностированный рак предстательной железы (или подозрение на него);
- диагностированный рак грудной железы (или подозрение на него);
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения тестостерона в данной возрастной популяции).

Препарат Андрогель® не показан к применению у женщин.

С осторожностью

У пациентов со злокачественными новообразованиями (из-за опасности гиперкальциемии и гиперкальциурии); с тяжелой степенью сердечной, почечной или печеночной недостаточности; с ишемической болезнью сердца; сахарным диабетом, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, артериальной гипертензией, эпилепсией, мигренью, синдромом апноэ в анамнезе, в возрасте старше 65 лет; при наличии тромбофилических состояний или факторов риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ); у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Андрогель® не показан для применения у женщин, в связи с чем, его применение во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Беременные женщины должны избегать любого контакта с препаратом и местами нанесения геля, вследствие возможного неблагоприятного вирилизующего действия тестостерона на плод женского пола. В случае попадания геля на кожу необходимо, как можно скорее, промыть место контакта с мылом и водой.

Способ применения и дозы

Режим дозирования препарата

Рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в сутки примерно в одно и то же время, предпочтительно утром. Индивидуальная суточная доза может корректироваться врачом в зависимости от клинических и лабораторных

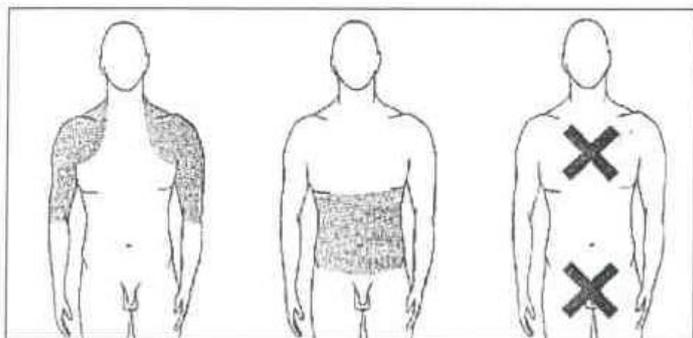
показателей у пациентов, но не должна превышать 10 г геля в день. Коррекцию дозы тестостерона следует проводить поэтапно по 2,5 г геля в сутки.

Постоянная концентрация тестостерона в плазме крови достигается примерно на 2-й день применения препарата Андрогель®. Для коррекции дозы препарата Андрогель® необходимо определять концентрацию тестостерона в плазме крови утром, до нанесения геля на кожу, с 3-го дня после начала лечения (в течение одной недели). Дозу препарата можно уменьшить при повышении концентрации тестостерона в плазме крови. При снижении концентрации тестостерона в плазме крови дозу препарата Андрогель® можно увеличить, но не более чем до 10 г геля в сутки.

Способ применения

Применяется трансдермально.

Аппликация геля проводится самим пациентом на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеча, предплечий или живота. Не следует наносить гель на область наружных половых органов, так как высокое содержание этилового спирта в препарате может вызвать местное раздражение.



При применении препарата во флаконе, для получения полноценной первой извлекаемой дозы необходимо заполнить емкость помпы-дозатора. Для этого следует держать емкость вертикально, медленно и полностью нажать на помпу-дозатор 5 раз. После первых пяти нажатий выбросить полученный гель, соблюдая меры предосторожности. Заполнять емкость помпы-дозатора необходимо только перед получением первой извлекаемой дозы. После процедуры заполнения емкости помпы-дозатора необходимо нажать на помпу-дозатор 1 раз для высвобождения 1 извлекаемой дозы 1,25 г геля, содержащей 12,5 мг тестостерона.

Для получения предписанной суточной дозы следует совершить необходимое количество нажатий (см. таблицу):

Назначенная однократная суточная доза	Количество нажатий на помпу-дозатор
50 мг	4
75 мг	6
100 мг	8

После извлечения геля из пакета или флакона на ладонь, следует немедленно нанести его на кожу. Гель наносится аккуратно тонким слоем. Не нужно втирать гель в кожу. Следует дать гелю высохнуть в течение 3-5 минут. После нанесения геля на кожу вымыть руки с мылом.

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Дети

Препарат Андрогель® не применяется у детей и подростков до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата не установлены. Данные отсутствуют.

Применение у женщин

Препарат Андрогель® не показан к применению у женщин.

Побочное действие

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) при применении тестостерона в рекомендуемой суточной дозе были: кожные реакции на месте нанесения, эритема, акне, сухость кожи.

Данные клинических исследований

НР, зарегистрированные при проведении клинических исследований менее чем у 10% пациентов, получавших терапию препаратом Андрогель®, представлены в таблице ниже и распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Системно- органические классы	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)
Нарушения со стороны психики	Изменения настроения
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, парестезия, амнезия, гиперестезия
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция, крапивница
Нарушения со стороны половых органов и грудной железы	Гинекомастия, мастодиния, заболевания предстательной железы
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Головная боль
Лабораторные показатели	Изменения в лабораторных исследованиях (полицитемия, липидный профиль), повышение количества эритроцитов, повышение содержания гематокрита и гемоглобина

Опыт пострегистрационного применения

НР, выявленные в пострегистрационном периоде применения препарата Андрогель®, в дополнение к другим известным НР, о которых сообщается в литературе после пероральной, инъекционной или трансдермальной терапии тестостероном представлены в таблице ниже.

НР распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Системно-органные классы	Нежелательные реакции			
	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10000$)	Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (в том числе кисты и полипы)		Новообразование печени		Рак предстательной железы (данные о риске заболевания раком предстательной железы в связи с

				терапией тестостероном не убедительны)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				Увеличение массы тела; изменения водно-электролитного баланса (задержка натрия, хлоридов, калия, кальция, неорганических фосфатов и воды) при длительном лечении или превышении дозы тестостерона
Нарушения со стороны психики				Нарушения психики
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				Апноэ во сне
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Желтуха	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				Акне, себорея, облысение
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани				Мышечные судороги
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				Задержка мочи

<p>Нарушения со стороны половых органов и грудной железы</p>		<p>Приапизм</p>		<p>Изменение либидо; увеличение частоты эрекции; терапия высокими дозами тестостерона обычно обратимо подавляет или уменьшает сперматогенез, тем самым уменьшая размер яичек; аномалии предстательной железы</p>
<p>Общие расстройства и нарушения в месте введения</p>				<p>Высокая доза или длительное применение тестостерона время от времени увеличивают случаи задержек воды и отеков; возможны реакции повышенной чувствительности. Из-за содержащегося в препарате спирта частое нанесение на кожу может вызвать раздражение и сухость кожи.</p>
<p>Лабораторные данные</p>	<p>Повышение содержания гематокрита и гемоглобина, увеличение количества эритроцитов</p>		<p>Нарушения функции печени</p>	

Передозировка

Симптомы

Концентрацию тестостерона в плазме крови следует определять при наличии клинических признаков и симптомов, свидетельствующих о чрезмерном воздействии андрогенов.

При передозировке препарата Андрогель® сообщалось о случаях высыпаний на месте нанесения геля.

Лечение

Следует немедленно промыть место нанесения геля и прекратить терапию по рекомендации лечащего врача.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Пероральные антикоагулянты

Изменение антикоагулянтной активности (возможно усиление действия перорального антикоагулянта путем модификации синтеза печеночного фактора коагуляции и конкурентного ингибирования связывания с белками плазмы крови). Следует проводить тщательный мониторинг протромбинового времени и МНО (международное нормализованное отношение) у пациента, особенно в начале и/или в конце курса терапии тестостероном.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Одновременное применение тестостерона с АКТГ или ГКС может увеличить риск появления отеков.

Влияние на лабораторные данные

Андрогены могут снижать концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, приводя к снижению концентраций T_4 в сыворотке крови и к увеличению чувствительности к T_3 и T_4 . Концентрации свободных гормонов щитовидной железы, однако, остаются неизменными, и при этом нет никаких клинических проявлений гипотиреоза.

Влияние на гликемический контроль

На фоне терапии андрогенами были зарегистрированы изменения чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе, гликемического контроля, концентрации глюкозы и содержания гликированного гемоглобина в крови (HbA1C).

Особые указания

Препарат Андрогель® применяется только в случае подтвержденного гипогонадизма (гипер- и гипогонадотропного) и после исключения других причины, лежащих в основе возникновения клинических симптомов. Недостаточность тестостерона должна четко коррелировать с клиническими проявлениями, такими как: недоразвитие или регрессия вторичных половых признаков, изменение строения тела, астения, снижение либидо, эректильная дисфункция и т.д. и подтверждаться результатами двух независимых обследований по определению концентрации тестостерона.

Вследствие вариабельности лабораторных значений определение концентрации тестостерона следует проводить в одной и той же лаборатории.

До начала терапии тестостероном все пациенты должны пройти тщательное обследование для исключения наличия субклинического рака предстательной железы.

Андрогены могут ускорять прогрессирование субклинического рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Во время терапии тестостероном должно проводиться тщательный и регулярный мониторинг состояния предстательной железы (пальцевое ректальное исследование предстательной железы и определение простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови) и грудных желез - не реже 1 раза в год у всех пациентов; у пожилых пациентов и пациентов из группы риска (с наличием клинических или семейных факторов) – не реже 2 раза в год.

Препараты тестостерона следует применять с осторожностью пациентам со злокачественными новообразованиями из-за опасности гиперкальциемии (и сопутствующей гиперкальциурии), вследствие метастазов в кости. У этих пациентов рекомендуется контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови.

В связи с увеличением риска развития отеков, следует соблюдать меры предосторожности при одновременном применении тестостерона с АКТГ или ГКС у пациентов с заболеваниями сердца, печени или почек.

У пациентов с печеночной, хронической почечной и сердечной недостаточностью тяжелой степени, ишемической болезнью сердца применение тестостерона может вызывать задержку натрия и воды в организме и привести к тяжелым осложнениям. В случае развития у таких пациентов серьезных осложнений, характеризующихся периферическими отеками при наличии или отсутствии хронической сердечной недостаточности, требуется прекращение терапии тестостероном.

Тестостерон может вызывать повышение артериального давления, поэтому препарат Андрогель® следует применять с осторожностью у мужчин с артериальной гипертензией.

Тестостерон следует применять с осторожностью у пациентов с наличием наследственной или приобретенной предрасположенности к тромбозам и тромбозам или факторам риска развития венозной тромбозам (ВТЭ), так как на фоне терапии тестостероном у таких пациентов регистрировались случаи тромбозам и тромботических осложнений (таких как тромбоз глубоких вен, тромбозам легочной артерии, тромбоз сосудов глаза). У пациентов с тромбофилическими состояниями были зарегистрированы случаи ВТЭ даже на фоне антикоагулянтной терапии, поэтому после первого тромботического события или тромботического осложнения следует провести тщательную оценку целесообразности проведения дальнейшей терапии тестостероном. В случае продолжения лечения необходимо предпринять дальнейшие меры для минимизации индивидуального риска развития ВТЭ.

У пациентов, получающих лечение андрогенами в течение длительного времени, помимо определения концентрации тестостерона в крови, следует периодически контролировать в плазме крови содержание гемоглобина, гематокрита (для выявления полицитемии), липидный профиль и показатели функциональных проб печени.

Определение концентрации тестостерона в крови необходимо проводить перед началом лечения и через регулярные промежутки времени в процессе лечения. Врач должен контролировать дозу препарата у каждого конкретного пациента, чтобы гарантировать, что уровень тестостерона поддерживается в границах нормальных значений.

Имеющиеся данные по эффективности и безопасности применения препарата Андрогель® у пациентов старше 65 лет ограничены. В настоящее время нет единого мнения относительно четких возрастных норм концентрации тестостерона. Однако, следует принять во внимание, что физиологические концентрации тестостерона в плазме крови снижаются у мужчин с возрастом.

Препарат Андрогель® следует применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией и мигренью, так как на фоне лечения тестостероном их состояние может ухудшиться.

В научной литературе имеются данные об увеличении риска развития апноэ во сне у пациентов с гипогонадизмом, получающих лечение сложными эфирами тестостерона, особенно у тех, у которых имелись факторы риска, такие как ожирение и хронические респираторные заболевания.

У пациентов с сахарным диабетом, получающих андрогены, при достижении нормальной концентрации тестостерона в плазме крови может наблюдаться повышение

чувствительности к инсулину, что может потребовать снижения дозы гипогликемических препаратов. Пациентам, получающим лечение андрогенами, рекомендуется следить за уровнем глюкозы и HbA1C.

Некоторые клинические симптомы: раздражительность, нервозность, увеличение массы тела, длительные или частые эрекции могут указывать на слишком сильное фармакологическое действие андрогена, требующее коррекции дозы тестостерона.

Если на месте применения препарата у пациента развивается тяжелая местная реакция, лечение должно быть пересмотрено и, в случае необходимости, прекращено.

Спортсмены должны быть информированы о том, что в качестве действующего вещества препарат содержит тестостерон, который может давать положительный результат при допинге-контроле.

Потенциальная передача тестостерона

При отсутствии мер предосторожности, передача тестостерона другому лицу после применения препарата может произойти в момент тесного контакта кожи с областью нанесения геля, что приводит к увеличению концентрации тестостерона и, в случае повторного контакта (случайной андрогенизации), к возможному возникновению нежелательных реакций (увеличению роста волос на лице и/или теле, понижению тембра голоса, нарушению менструального цикла у женщин). При назначении препарата Андрогель® врачу необходимо информировать пациента о риске переноса тестостерона, например, при контакте между лицами, включая детей, а также о мерах безопасности.

Чтобы гарантировать безопасность партнера, пациенту нужно, например, посоветовать проводить половой акт перед применением препарата или соблюдать интервал между применением препарата Андрогель® и половым актом. Если половой акт проводится в интервале до 6 часов после нанесения препарата Андрогель®, в течение периода контакта рекомендуется надевать футболку, покрывающую место нанесения геля или принять душ перед половым актом.

Предпочтительно соблюдать интервал не менее 6 часов между нанесением геля и принятием ванны или душа. Однако случайное принятие душа в период от 1 до 6 часов после нанесения геля не оказывает существенного влияния на лечение.

Рекомендуется соблюдать следующие меры предосторожности:

- для пациента:
 - вымыть руки с мылом после нанесения геля;
 - закрыть область нанесения геля одеждой после того, как гель высохнет;

- принять душ перед контактом с партнером.

- для лиц, не применяющих препарат Андрогель®:

- в случае контакта с областью нанесения геля, предварительно не вымытой водой, необходимо как можно скорее промыть водой с мылом участок кожи, на который мог попасть тестостерон;

- необходимо сообщить врачу о появлении и развитии таких признаков гиперандрогенизации, как акне или изменение обычного роста волос.

В случае беременности партнерши пациенту необходимо внимательнее относиться к соблюдению мер предосторожности. Беременные женщины должны избегать любого контакта препарата с кожей. В случае контакта с препаратом женщине необходимо как можно быстрее промыть контактировавшее место водой с мылом.

При контакте с детьми рекомендуют носить футболку, покрывающую место нанесения геля, чтобы избежать риска контакта кожи детей с препаратом.

Препарат Андрогель® не следует назначать пациентам, которые не смогут соблюдать инструкции по безопасности (например, тяжелый хронический алкоголизм, токсикомания, тяжелые психические расстройства).

Препарат Андрогель® содержит 96% спирт: 3,6 г в пакетике 5 г; 0,9 г в 1 извлекаемой дозе флакона.

Применение препарата может вызвать ощущение жжения на поврежденной коже.

Препарат легко воспламеняем до высыхания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат не влияет на способность управлять транспортом или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Гель для наружного применения, 10 мг/г.

По 5,0 г геля в пакеты однодозовые из полиэтилена низкой плотности и ламинированной алюминиевой фольги. По 30 пакетов вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 75 г геля (60 доз по 1,25 г геля) во флакон из пропилена с помпой-дозатором, снабженным защитным колпачком. На флакон наклеивают этикетку. По 1 флакону или по 2 флакона вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 ° С

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

Безен Хелскеа СА

Рю Вашингтон 80, 1050 Икселлес, Бельгия

Производитель:

Безен Мэньюфекчуринг Белджиум СА

Гроот - Бийгаарденстраат 128,

1620 Дрогенбос, Бельгия

или

Лаборатории Безен Интернасьональ САС

13, Рю Перье, 92120 Монруж, Франция

Организация, принимающая претензии потребителей:**ООО «Безен Хелскеа РУС»**

123022, Москва, ул. Сергея Макеева, д.13

Тел: +7 (495) 980 10 67;

Факс: +7 (495) 980 10 68