Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Andriol® Testocaps; kapsula, meka; 40 mg
Pakovanje: blister, 3 x 10 kapsula, mekih

Proizvođač: **N.V. ORGANON**

Adresa: **Kloosterstraat 6, Oss, Holandija**

Podnosilac zahteva: **MERCK SHARP & DOHME D.O.O.**

Adresa: **Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd**

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

1. IME LEKA

Andriol® Testocaps; 40 mg; kapsula, meka

INN: testosteron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 40 mg testosteronundekanoata, što odgovara 25,3 mg testosterona.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Sunset Yellow FCF (E110), ulje ricinusa, lecitin.
Za listu svih pomoćnih supstanci pogledajte odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.
Meke ovalne, sjajne, providne želatinske kapsule No.6, narandžaste boje sa belom oznakom ″ORG DV3″, punjene uljem žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Supstituciona terapija testosteronom kod hipogonadizma kod muškaraca, kada je manjak testosterona potvrđen kliničkom slikom i biohemijskim testovima.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje:
Generalno, doziranje bi trebalo prilagoditi individualnom odgovoru svakog pacijenta ponaosob.

Odrasli (uključujući starije):
Obično, inicijalna doza je 120-160 mg na dan prve 2-3 nedelje. Doza održavanja od 40-120 mg na dan treba da se zasniva na kliničkom efektu koji je postignut tokom prvih nedelja terapije.

Pedijatrijska populacija:
Bezbednost i efikasnost nisu dovoljno utvrđene kod dece i adolescenata. Potreban je oprez prilikom primene leka Andriol Testocaps kod dečaka u periodu pre puberteta (videti odeljak 4.4).

Način primene:
Da bi se osigurala dobra resorpcija, kapsule se moraju uzeti u toku obroka, ako je potrebno i uz tečnost, i progutati cele bez žvakanja. Preporučeno je da pacijent uzme polovinu dnevne doze ujutro, a drugu polovinu uveče. Kada se uzima neparan broj kapsula u toku dana, veći broj kapsula se uzima u jutarnjoj dozi.

4.3. Kontraindikacije

- Karcinom prostate i karcinom dojke ili sumnja na neko od ovih oboljenja.
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji od sastojaka leka naveden u odeljku 6.1.
- Trudnoća.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Medicinski pregledi:
Nivoe testosterona treba pratiti na samom početku terapije i u redovnim intervalima tokom terapije. Lekari kliničari treba da prilagode dozu individualno, da bi se obezbedilo održavanje eugonadalnih nivoa testosterona.

Lekari treba da razmotre praćenje sledećih parametara kod pacijenata pre početka terapije testosteronom, kvartalno u toku prvih 12 meseci terapije i nakon toga godišnjom dinamikom:
- Rezultati Digitalnog rektalnog pregleda (DRE) prostate i PSA radi isključivanja benigne hiperplazije prostate i subkliničkog karcinoma prostate (videti odeljak 4.3)
- Hematokrit i hemoglobin da bi se isključila policitemija.

Kod pacijenata koji su na dugoročnoj terapiji androgenima, treba redovno kontrolisati sledeće laboratorijske parametre: hemoglobin, hematokrit, funkcionalne testove jetre i lipidni profil.

Stanja koja zahtevaju dodatno praćenje:
Pacijenti sa sledećim stanjima, posebno starijeg uzrasta, zahtevaju lekarski pregled:
- **Određene vrste tumora**: Pacijenti sa karcinomom dojke, hipernefromom, karcinomom pluća i metastazama kostiju, mogu razviti hiperkalcemiju, bilo spontano (maligna hiperkalcemija) ili tokom terapije androgenima/anaboličkim steroidima. Preporučuje se redovno praćenje serumskih nivoa kalcijuma kod ovih pacijenata. U slučaju hiperkalcemije, terapiju treba prekinuti. Prvo treba zbrinuti hiperkalcemiju, a terapija androgenima se može nastaviti nakon uspostavljanja normalnog nivoa kalcijuma.
- **Bolesti srca, bubrega ili jetre**: Kod pacijenata sa teškom srčanom, hepatičkom ili bubrežnom insuficijencijom ili ishemijskom bolešću srca, terapija testosteronom može izazvati teške komplikacije koje karakteriše edem sa ili bez kongestivne srčane insuficijencije. U takvim slučajevima, terapiju treba odmah prekinuti. Usled rizika od pogoršanja ili ponovnog javljanja ovih stanja, pacijente treba pratiti nakon infarkta miokarda, insuficijencije srca, jetre ili bubrega, hipertenzije, epilepsije ili migrene. U slučaju pogoršanja ili ponovnog javljanja navedenih stanja, terapiju treba odmah prekinuti. Testosteron može izazvati porast krvnog pritiska i lek Andriol Testocaps treba koristiti uz oprez kod muškaraca sa hipertenzijom.
- Tokom dugotrajnog lečenja preporučuje se ispitivanje funkcije jetre.
- **Hipertrofija prostate**: U slučajevima benigne hipertrofije prostate, mogu da se povećaju tegobe u vezi sa prostatizmom.
- **Dijabetes melitus**: Androgeni uopšteno, kao i lek Andriol Testocaps, mogu da povećaju toleranciju na glukozu kod pacijenata sa dijabetesom (videti odeljak 4.5).
- **Antikoagulanta terapija**: Androgeni uopšteno, kao i lek Andriol Testocaps, mogu da pojačaju dejstvo antikoagulanasa kumarinskog tipa (videti odeljak 4.5).
- **Apneja pri spavanju**: Ne postoji dovoljno dokaza za preporuke u vezi sa bezbednošću terapije estrima

testosterona kod muškaraca sa apnejom pri spavanju. Dobra klinička procena i oprez je potreban kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su gojaznost ili hronična bolest pluća.

Neželjena dejstva:
U slučaju pojave neželjenih reakcija povezanih sa primenom androgena (videti odeljak 4.8), terapiju testosteronom treba prekinuti i nakon nestanka simptoma, nastaviti terapiju nižom dozom.

Pomoćne supstance:
Andriol Testocaps sadrži Sunset Yellow FCF (E110) koji može izazvati alergijske reakcije.
Andriol Testocaps sadrži ricinusovo ulje koje može izazvati stomačne tegobe i dijareju.
Andriol Testocaps sadrži lecitin. U slučaju alergije na kikirikijevo ili sojino ulje ne koristiti ovaj lek.

Pedijatrijska populacija:
Kod dečaka u periodu pre puberteta, terapija se mora primeniti sa posebnim nadzorom, jer androgeni uopšte i lek Andriol Testocaps u visokim dozama mogu da ubrzaju zatvaranje epifiza kostiju i seksualni razvoj.

Starija populacija:
Postoji ograničeno iskustvo o bezbednosti i efikasnosti primene leka Andriol Testocaps kod pacijenata starijih od 65 godina. Trenutno, ne postoji konsenzus o vrednostima testosterona specifičnih za starosno doba. Međutim, treba uzeti u obzir da se fiziološki nivo testosterona u serumu smanjuje sa godinama.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Agensi koji indukuju enzime mogu sniziti nivoe testosterona, dok ih lekovi koji inhibiraju enzime mogu povećati. Zbog toga može biti potrebno prilagođavanje doze leka Andriol Testocaps.

Insulin i drugi antidijabetici
Androgeni mogu povećati toleranciju na glukozu i smanjiti potrebu za insulinom ili drugim antidijabeticima kod pacijenata sa dijabetesom (videti odeljak 4.4). Stoga pacijente sa dijabetesom treba pratiti posebno na početku i na kraju terapije lekom Andriol Testocaps kao i periodično u toku terapije.

Antikoagulantna terapija:
Visoke doze androgena mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa kumarinskog tipa (videti odeljak 4.4). Zbog toga je potrebno učestalo praćenje protrombinskog vremena i po potrebi smanjenje doze antikoagulansa u toku terapije.

ACTH ili kortikosteroidi
Istovremena primena testosterona sa ACTH ili kortikosteroidima može pojačati stvaranje edema. Stoga je neophodan oprez pri primeni ovih lekova, posebno kod pacijenata sa srčanim ili bolestima jetre ili kod pacijenta sa predispozicijama za edem (videti odeljak 4.4).

Uticaj na laboratorijske analize
Androgeni mogu sniziti novoe tiroksin vezujućeg globulina što rezultuje sniženjem ukupnog nivoa serumskog T4 i povećanjem preuzimanja T3 i T4. Nivo slobodnog tiroidnog hormona međutim ostaje nepromenjen i nema kliničkog dokaza tiroidne disfunkcije.

Može se javiti smanjenje joda vezanog za proteine (PBI: **P**roteine **B**ounded **I**odine), međutim, ovo nema klinički

značaj.

Andriol Testocaps se ***mora*** uneti u organizam uz obrok da bi se osigurala odgovarajuća resorpcija (videti odeljak 4.2).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća i laktacija
Lek Andriol Testocaps nije indikovan za lečenje žena i zato se ne sme primenjivati u toku trudnoće ili dojenja. Primena leka Andriol Testocaps u toku trudnoće predstavlja rizik od virilizacije fetusa.

Plodnost
Kod muškaraca, terapija androgenima može dovesti do poremećaja plodnosti usled supresije formiranja sperme (videti odeljak 4.8).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek Andriol Testocaps nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva su povezana sa terapijom androgenima uopšte. Neželjene reakcije navedene su prema klasi (organskom sistemu) i učestalosti: česta (≥ 1/100, <1/10), nepoznata učestalost (ne može se proceniti iz raspoloživih podataka).

Klasa sistem organa	**Česta neželjena dejstva**	Neželjena dejstva **nepoznate učestalosti**
Maligne, benigne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)		Kancer prostate[1]
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema		Policitemija
Poremećaji metabolizma i ishrane		Retencija tečnosti i soli
Psihijatrijski poremećaji		Depresija, nervoza, promene raspoloženja, pojačan libido, smanjen libido
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija
Gastrointestinalni poremećaji		Nauzeja, dijareja[2], abodminalna nelagodnost[2], abdominalni bol[2]
Hepatobilijarni poremećaji		Poremećena funkcija jetre, holestatski ikterus[3]
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		Pruritus, akne

Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva		Mijalgija
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema		Premećaj mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki		Ginekomastija (feminizacija), inhibicija spermatogeneze (oligozoospermia, azoospermia), prijapizam, benigna hiperplazija prostate[4]
Laboratorijska ispitivanja	Povećanje vrednosti hematokrita Povećan broj eritrocita Povećanje vrednosti hemoglobina	Povećane vrednosti PSA tumor markera, lipidi – odstupanje od normalnih vrednosti[5].

[1]Progresija sub-kliničkog kancera prostate
[2]Prijavljeno od pacijenata tokom primene leka Andriol Testocaps
[3]U veoma retkim slučajevima
[4] Uvećanje prostate (ka normalnoj veličini)
[5] Sniženje serumskog LDL holesterola, HDL holesterola i triglicerida

Terminologija korišćena u opisu gore navedenih neželjenih dejstava uključuje i sinonime i srodne pojmove.

Pedijatrijska populacija
Sledeća neželjena dejstva su prijavljena kod dece u periodu pre puberteta koja su koristila androgene (videti takođe odeljak 4.4): prevremeni seksualni razvoj, učestale erekcije, uvećanje penisa i prevremeno zatvaranje epifiza kostiju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Akutna oralna toksičnost testosteronundekanoata je veoma mala. Visoke doze leka Andriol Testocaps mogu izazvati gastrointestinalne poremećaje (kao što su mučnina i dijareja) zbog uljanog rastvarača koji je u kapsuli.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Androgeni; derivati 3-androst-4ona

ATC kod: G03BA03

Testosteron, osnovni androgeni hormon, je odgovoran za normalan rast i razvoj polnih organa kod muškaraca i za održavanje sekundarnih polnih karakteristika (stimulaciju rasta kose, promene u boji glasa, i razvoju seksualne želje). Andriol Testocaps isporučuje fiziološku količinu testosterona u cirkulaciju nakon oralne upotrebe kod muškaraca sa niskim nivoom testosterona. Dodatno, dovodi do značajnog povećanja koncentracija dihidrotestosterona i estradiola, kao i do smanjenja globulina koji vezuje polne hormone. Lečenje muškaraca sa primarnim (hipergonadotropnim) hipogonadizmom rezultuje normalizacijom nivoa gonadotropina. Hipogonadizam kod muškaraca karakterišu niske koncentracije testosterona. Simptomi udruženi sa hipogonadizmom kod muškaraca su između ostalih: impotencija, smanjena seksulana želja, umor i nedostatak energije, depresija i regresija sekundarnih polnih karakteristika.
Androgeni su odgovorni za dejstvo na anabolizam proteina; razvoj skeletnih mišića i raspodelu masti u organizmu. Mogu dovesti i do retencije tečnosti i soli u organizmu. Androgeni su takođe odgovorni za nagli rast adolescenata i za eventualni prestanak rasta. Stimulišu stvaranje crvenih krvnih ćelija (eritrocita) povećanjem stvaranja eritropoetina. Dejstvo testosterona na neke ciljne organe se javlja nakon konverzije testosterona u estradiol, koji se dalje vezuje na receptore za estradiol u jedru ciljnih ćelija. Ovaj proces se odvija, između ostalog u hipofizi, masnom tkivu, mozgu, kostima i Leydig-ovim ćelijama prisutnim u testisima.
Egzogena primena androgena inhibira endogeno oslobađanje testosterona. Spermatogeneza može biti suzbijena visokim dozama egzogenih androgena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija, distribucija i biotransformacija
Testosteronundekanoat, za razliku od testosterona, pokazuje aktivnost nakon oralne upotrebe zato što delimično prelazi u hilomikrone posle resorpcije i oslobađa se limfom u sistemsku cirkulaciju.
Ovim se mala količina estra metaboliše u takođe aktivni 5α- dihidrotestosteronundekanoat. Nakon resorpcije, ostatak doze se metaboliše u zidu intestinuma i jetri u neaktivan proizvod biotransformacije. U perifernoj cirkulaciji dolazi do hidrolize limfom resorbovanih estara i konverzije u estradiol, posle čega slobodni steroidi ispoljavaju svoju androgenu aktivnost na ciljnim organima. Tokom stanja ravnoteže, koncentracije testosterona u plazmi dostižu maksimum od približno 40 nmol/L, 4-5 sati nakon uzimanja doze od 80 – 160 mg leka Andriol Testocaps; koncentracija u plazmi ostaje povišena 8 -12 sati nakon uzimanja.

Eliminacija
Eliminacija se kao i kod prirodnih androgena dešava glukuronidacijom. Krajnji proizvodi se prevashodno izlučuju preko bubrega; a mali deo fecesom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Toksikološke studije sa testosteronom su pokazale samo efekte koji se mogu objasniti na osnovu hormonskog profila. Pokazalo se da testosteron nije genotoksičan. Pretkliničke studije u vezi terapije testosteronom i pojave karcinoma pokazuju da visoke doze testosterona kod laboratorijskih životinja mogu pojačati rast tumora u genitalnim organima, žlezdama dojki i jetri. Klinički značaj ovog zapažanja je nepoznat. U svetlu oralne primene Andriol Testocaps i verovatnoće pojave dijareje pri primeni velikog broja kapsula sa ricinusovim uljem, malo je verovatno da će dugotrajne visoke koncentracije testosterona biti dostignute. Ispitivanja plodnosti kod glodara i primata su pokazala da terapija testosteronom može smanjiti plodnost dozno zavisnom supresijom spermatogeneze.
Testosteron pokazuje efekat razvoja muških karakteristika ženskih fetusa pri primeni kod trudnih ženki životinja u toku organogeneze.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:
Svaka kapsula sadrži približno 293 mg smeše ulja ricinusa i propilenglikolmonolaurata (E477).

Omotač kapsule:
Glicerol;
Sunset yellow (E110, FD&C Yellow No.6);
Želatin;

Ostale pomoćne supstance:
Trigliceridi, srednje dužine lanca i lecitin.

Boja za mastilo:
Opacode WB® white.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti, ne držati u frižideru niti zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Unutrašnje pakovanje leka je PVC-Aluminijumski blister koji sadrži 10 kapsula, mekih.
Intermedijerno pakovanje je PET/Al/LDPE aluminijumska kesica koja sadrži jedan blister.
Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi tri PET/Al/LDPE aluminijumske kesice sa po jednim PVC-Aluminijumskim blisterom (ukupno 30 kapsula, mekih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 515-04-2422/04
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04303-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole: 13.09.2004.
Datum poslednje obnove dozvole: 10.08.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April 2015.