ANDROGEL®
(testosterona)

BESINS HEALTHCARE BRASIL

Gel

50 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ANDROGEL®

testosterona

APRESENTAÇÃO

Gel – testosterona 50 mg - embalagem com 30 envelopes de 5g.

USO TÓPICO

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

testosterona.....10mg/g

Excipientes: carbomer 980, miristato de isopropila, álcool etílico, hidróxido de sódio, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Terapia de reposição de testosterona em hipogonadismo masculino, quando a deficiência de testosterona for confirmada por características clínicas e exames bioquímicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O perfil farmacocinético, a eficácia e a segurança de **Androgel®** 1%, utilizado no tratamento do hipogonadismo masculino, foram analisados em estudo multicêntrico, randomizado, em grupos paralelos, com controle ativo, pelo período de 180 dias, com 227 homens hipogonádicos, com as idades entre 19 e 68 anos[1,2]. O objetivo primário do estudo foi avaliar se a administração transdérmica de gel de testosterona poderia elevar os níveis séricos de testosterona e testosterona livre de homens hipogonádicos, para a faixa da normalidade, comparando com a testosterona em adesivo[1]. Os objetivos secundários foram avaliar a eficácia e segurança de doses diferentes de **Androgel®** 1% em médio e longo prazo[2,3]. O **Androgel®** 1% foi utilizado nas doses diárias de 5 g (n=73) ou 10 g (n=78) e seus efeitos foram comparados com os efeitos do uso de dois adesivos de testosterona (Androderm®) (n=76)[1,2,3].

Os níveis de testosterona dos pacientes em uso de **Androgel®** foram mensurados 60 dias após o início do estudo, antes da administração diária do **Androgel®** 1%, para avaliar a necessidade de aumentar ou reduzir a dose. Após 90 dias do estudo os pacientes em uso de **Androgel®** 1% que estavam com os níveis séricos de testosterona dentro da faixa de normalidade (300 a 1000 ng/dL) permaneceram com as doses que vinham utilizando. Aqueles que apresentaram níveis séricos de testosterona fora da variação normal tiveram as suas doses tituladas para 7,5 g/dia (n=20 do grupo de 5 g e n=20 do grupo de 10 g) para os próximos 90 dias. Ao final do período de 180 dias, 163 pacientes continuaram o tratamento, completando 36 meses de tratamento com testosterona[1,2,3]. Durante o período de extensão, a dose de **Androgel®** 1%

poderia ser ajustada para 5 g, 7,5 g ou 10 g/dia, na dependência dos sintomas em cada visita e dos níveis séricos de testosterona, mensurados a cada 3 meses. Foram relatados os dados de segurança de todos os 163 pacientes e os dados de eficácia disponíveis de 123 pacientes. Os pacientes que participaram do grupo de controle ativo (adesivo de testosterona) nos primeiros 180 dias passaram a utilizar **Androgel®** 1% na dose de 5 g/dia[2,3].

As concentrações séricas de testosterona foram mensuradas após a administração transdérmica da testosterona, nos três grupos do estudo inicial após 90 e 180 dias de tratamento e no estudo de longo prazo a cada seis meses. No dia 90 do estudo a testosterona sérica média do grupo de **Androgel®** 1% 10 g/dia (791±32 ng/dL) foi 1,4 vez superior ao do grupo de **Androgel®** 1% 5 g/dia (552±30 ng/dL) e 1,9 vez superior a do grupo do adesivo de testosterona (416±19 ng/dL)[1]. A concentração sérica média de testosterona não foi alterada com o aumento da dose do **Androgel®** 1% de 5 g/dia para 7,5 g/dia (449±106 ng/dL), mas diminuiu significativamente com a redução da dose de 10 g/dia para 7,5 g/dia (740±73 ng/dL)[1,2]. No sexto mês do estudo, início do estudo de longo prazo, a concentração sérica média de testosterona foi de 406±37 ng/dL, 645±77 ng/dL e 738±69 ng/dL, nos grupos de **Androgel®** 1% 5 g/dia, 7,5 g/dia e 10 g/dia, respectivamente, com diferença significativa entre os grupos (p = 0,012). No mês 12 as diferenças entre os três grupos tornaram-se menores, mas permaneceram significativas (p = 0,042): 5 g/dia, 487±54 ng/dL; 7,5 g/dia 506±112 ng/dL; e 10 g/dia591±43 ng/dL. Após 12 meses os níveis de testosterona sérica não foram mais diferentes entre os três grupos. As concentrações séricas médias de testosterona estiveram dentro da faixa da normalidade durante o estudo. Os níveis séricos de testosterona livre seguiram o mesmo padrão da testosterona total durante o estudo. As concentrações séricas médias da testosterona total e da testosterona livre de todos os três grupos de doses diferentes do **Androgel®** 1%, mantiveram-se dentro da faixa da normalidade e diferentes das concentrações no início do estudo. Os níveis séricos de testosterona total e livre dos grupos de pacientes com idade inferior a 60 anos e superior a 60 anos não foram diferentes[1,2,3].

Os níveis séricos de dihidrotestosterona aumentaram significativamente após o tratamento e mantiveram-se dentro da faixa de normalidade de adultos durante todo o estudo. A concentração média de DHT sérica dos três grupos com doses diferentes de **Androgel®** 1% era diferente no 12º e 24º mês do estudo, com as dosagens do grupo de 10 g/dia superiores às dos outros dois grupos (5 e 7,5 g/dia). Os níveis séricos médios de estradiol dos três grupos foram significativamente diferentes dos níveis basais e aumentaram progressivamente a partir do 6º mês até o 24º mês de tratamento com testosterona, mantendo-se no limite superior do normal. As dosagens da SHBG sérica não se alteraram durante o período do estudo e mantiveram-se dentro da faixa da normalidade de adultos. Os níveis séricos médios de FSH e LH estavam suprimidos durante todo o período do estudo, sendo mais baixos no grupo de tratamento com **Androgel®** 1% 10 g/dia[1,2,3].

A função sexual foi avaliada por meio da aplicação de questionário e os pacientes que tiveram as suas doses ajustadas para 7,5 g/dia, no dia 90 do estudo, apresentaram mudanças semelhantes àqueles que permaneceram com as doses de 50 g/dia e 10 g/dia. A motivação sexual melhorou significativamente

durante os primeiros 180 dias de tratamento, em todos os três grupos (gel 5g/dia, gel 10 g/dia e adesivo) e atingiu seu nível máximo dentro dos primeiros 30 dias de tratamento. Foram observadas melhoras na motivação sexual (antecipação do sexo, paquera e interação sexual), performance sexual (orgasmo, ereção, masturbação, ejaculação e relação sexual), desejo sexual, prazer sexual com e sem parceira, satisfação com a ereção e percentual de ereção completa. Exceto pelo incremento do prazer sexual com a parceira que foi menor no grupo de testosterona em adesivo, quando comparada às duas doses de testosterona em gel, as demais avaliações da função sexual melhoraram da mesma forma nos três grupos de tratamento. Estas melhoras foram mantidas no mesmo nível durante o estudo de longo prazo[2,3].

Os parâmetros de humor positivo (alerta, amigável, cheio de energia e bons sentimentos) melhoraram significativamente com o tratamento e foram mantidos até a semana 36 do estudo. Os parâmetros de humor negativo (zangado, irritado, triste, cansado, nervoso) foram reduzidos e permaneceram significativamente mais baixos até o final do estudo[2,3].

A composição corporal foi avaliada nos dias 0, 90 e 180 e depois a cada 6 meses do estudo. A massa corporal total aumentou em 1,2±0,3 kg no dia 90 de tratamento, em todos os grupos e não mudou significativamente após esta avaliação. Este aumento foi maior no grupo de **Androgel®** 1% 10 g/dia (1,69±0,29 kg) e adesivo de testosterona (1,22±0,32 kg), quando comparados com o grupo **Androgel®** 1% 5 g/dia (0,39±0,32 kg) que não demonstrou aumento significativo. O aumento no peso corporal foi, principalmente, devido ao aumento significativo da massa magra. Após 90 dias de tratamento com testosterona, o aumento médio da massa magra foi significativamente maior no grupo **Androgel®** 1% 10 g/dia (2,74±0,28 kg), quando comparado com o aumento médio dos grupos **Androgel®** 1% 5 g/dia (1,28±0,32 kg) e da testosterona em adesivo (1,20±0,26 kg). O aumento médio da massa magra dos pacientes de todos os grupos foi de 1,97±0,24 kg no 6º mês, com aumento para 2,93±0,32 kg no 18º mês e 2,89±0,41 kg no 30º mês de estudo. Não houve diferença entre o aumento médio da massa magra dos pacientes com idade inferior ou superior a 60 anos. A massa gorda reduziu significativamente, após 90 dias de tratamento com **Androgel®** 1% 10 g/dia (-1,05±0,22 kg) e **Androgel®** 1% 5 g/dia (-0,90±0,32 kg), mas não foi reduzida no grupo da testosterona em adesivo (-0,01±0,2 kg). Após 180 dias a redução da massa gorda foi mantida nos grupos de **Androgel®** 1% 5 g/dia e 7,5 g/dia, mas foi reduzida adicionalmente, de maneira significativa, no grupo **Androgel®** 1% 10 g/dia. O aumento significativo da massa magra e a redução significativa da massa gorda, também foram observados durante o estudo de longo prazo, mas sem diferenças significativas entre os grupos com doses diferentes de **Androgel®** 1%. A força muscular de braço e perna aumentaram significativamente em todos os três grupos (**Androgel®** 1% 5 e 10 g/dia e testosterona em adesivo), sem diferença entre os grupos nos dias 90 e 180 do estudo. No estudo de longo prazo não houve diferença significativa na força muscular de braço e perna devido à grande variação entre os pacientes e os grupos[2,3].

Alguns marcadores de remodelação óssea foram avaliados no início do estudo, 90 e 180 dias e depois a cada seis meses de intervalo até o 36º mês do estudo: hormônio paratireoidiano (PTH); marcadores de formação óssea (osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e pró-colágeno tipo 1) e marcadores de reabsorção

óssea (relações urinárias cálcio/creatinina e N-telopeptídeo/creatinina). O PTH aumentou significativamente em todos os grupos tratados com testosterona no dia 90 e continuou a se elevar até o dia 180. A partir daí manteve-se estável durante todo o período de tratamento. Não havia diferença entre os grupos. A fosfatase alcalina óssea apresentou um padrão similar ao do PTH, elevando-se durante os primeiros 12 meses e depois permanecendo estável até o final do estudo. Os níveis séricos médios de osteocalcina e pró-colágeno apresentaram aumento transitório, no período inicial de tratamento, retornando aos níveis iniciais no 6º mês. A partir do 12º mês voltaram a apresentar níveis séricos elevados, mantidos até o final do estudo. A relação cálcio/creatinina urinária não apresentou alterações durante todo o estudo. A relação N-telopeptídeo/creatinina urinária apresentou manutenção dos seus níveis iniciais, exceto pela queda significativa no 6º mês que posteriormente voltou a elevar-se e permaneceu estável[2,3].

A densidade mineral óssea apresentou um aumento gradual e progressivo durante todo o período do estudo, sendo maior na coluna vertebral quando comparado ao aumento da densidade mineral óssea do quadril. Não houve diferença quanto ao aumento da densidade mineral óssea entre os grupos que fizeram uso de **Androgel®** 1% 5, 7,5 e 10 g/dia e entre os indivíduos com idades superiores ou inferiores a 60 anos[2,3].

Referências bibliográficas:

[1] Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(12):4500-10.

[2] Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(8):2839-53.

[3] Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(5):2085-98.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: andrógenos. Código ATC: A03 G03B.

Os andrógenos endógenos, principalmente a testosterona secretada pelos testículos, e seu principal metabólito dihidrotestosterona (DHT), são responsáveis pelo desenvolvimento dos órgãos genitais internos e externos e pela manutenção das características sexuais secundárias (estimulando o crescimento de pelos, engrossamento da voz e desenvolvimento da libido). São responsáveis também pelo efeito geral sobre o anabolismo proteico, pelo desenvolvimento do músculo esquelético e distribuição da gordura corporal, redução de excreção urinária de nitrogênio, sódio, potássio, cloreto, fosfato e água. A

testosterona não produz desenvolvimento testicular e reduz a secreção hipofisária de gonadotrofinas. Os efeitos da testosterona em alguns órgãos-alvo surgem após a conversão periférica da testosterona em estradiol, que então se liga aos receptores de estrogênio no núcleo da célula-alvo, por exemplo, a hipófise, tecido adiposo, cérebro, ossos e células de Leydig dos testículos.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção percutânea de testosterona varia de cerca de 9% a 14% da dose aplicada. Após a absorção percutânea, a testosterona se difunde na circulação sistêmica em concentrações relativamente constantes durante o ciclo de 24 horas. As concentrações séricas de testosterona aumentam a partir da primeira hora após a aplicação, atingindo o estado de equilíbrio em dois dias. As oscilações diárias das concentrações de testosterona são de amplitude semelhante à observada durante o ritmo circadiano da testosterona endógena. A via percutânea, portanto, evita os picos de distribuição sanguíneos produzidos pela via injetável. Ela não produz concentrações hepáticas suprafisiológicas do esteroide em contraste com a terapia androgênica oral. Administração de 5 g deste medicamento produz um aumento da concentração média de testosterona de aproximadamente 2,5 ng/mL (8,7 nmol/L) no plasma. Quando o tratamento é interrompido, as concentrações de testosterona começam a diminuir cerca de 24 horas após a última dose. As concentrações retornam aos níveis basais cerca de 72 a 96 horas após a última dose. Os principais metabólitos ativos da testosterona são dihidrotestosterona e estradiol. A testosterona é excretada principalmente na urina e nas fezes como metabólitos conjugados de testosterona.

Dados de segurança pré-clínica

A testosterona não é mutagênica in vitro, utilizando-se o modelo de mutação reversa (teste de Ames) ou células de ovário de hamster. Em estudos em animais, foi encontrada relação entre o tratamento androgênico e certos tipos de câncer. Dados experimentais em ratos demonstraram aumento da incidência de câncer de próstata após o tratamento com testosterona. Os hormônios sexuais são conhecidos por facilitar o desenvolvimento de certos tumores induzidos por agentes cancerígenos conhecidos. Não foi estabelecida correlação entre estes resultados e os riscos reais em seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado:

Nos casos de câncer da próstata ou de câncer da glândula mamária do homem conhecidos ou suspeitos.

Nos casos de hipersensibilidade conhecida à testosterona ou a qualquer outro componente do gel.

Este medicamento é contraindicado para uso em mulheres.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deve ser usado somente se o hipogonadismo (hiper e hipogonadotrófico) for demonstrado e o tratamento somente deve ser iniciado após exclusão de outra etiologia responsável pelos sintomas. A deficiência de testosterona deve ser claramente demonstrada por sinais clínicos (regressão das características sexuais secundárias, mudanças na composição corporal, astenia, diminuição da libido, disfunção erétil, etc) e confirmada por duas medidas distintas de testosterona sérica. Atualmente, não há consenso sobre valores de referência de testosterona específicos por idade. No entanto, deve ser levado em conta que os níveis séricos de testosterona são fisiologicamente mais baixos com o aumento da idade.

Devido à variabilidade dos valores laboratoriais, todas as medidas de testosterona devem ser realizadas no mesmo laboratório.

Androgel® não deve ser empregado para tratamento da infertilidade masculina ou impotência.

Antes do início do tratamento com testosterona, todos os pacientes devem ser submetidos a um exame detalhado, a fim de excluir o risco de câncer prostático ou câncer de glândula mamária do homem pré-existente. Cuidado e acompanhamento regular da próstata e da mama devem ser realizados em conformidade com métodos recomendados (toque retal e dosagem de PSA sérico), em pacientes recebendo terapia com testosterona, pelo menos uma vez por ano e duas vezes por ano em doentes idosos e doentes de risco (aqueles com história clínica ou familiar).

Os andrógenos podem acelerar a progressão sub-clínica do câncer da próstata e da hiperplasia benigna da próstata.

Este medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com câncer e em situação de risco de hipercalcemia (e hipercalciúria associada), devido a metástases ósseas. A monitorização regular das concentrações séricas de cálcio é recomendada nestes pacientes.

Em portadores de insuficiências cardíaca, hepática ou renal graves, o tratamento com **Androgel®** pode causar complicações graves caracterizadas por edema, com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Além disso, a terapia com diuréticos pode ser necessária.

Androgel® deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

A testosterona pode causar um aumento na pressão arterial e este medicamento deve ser usado com

precaução em pacientes com hipertensão.

Em pacientes recebendo terapia com andrógeno de longa duração, os seguintes parâmetros laboratoriaistambém devem ser verificados periodicamente: hemoglobina e hematócrito (para detectar policitemia), testes de função hepática e perfil lipídico.

Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com epilepsia e enxaqueca uma vez que estas condições podem ser agravadas.

Existem relatos de aumento do risco de apneia do sono em pacientes hipogonádicos tratados com ésteres de testosterona, especialmente naqueles com fatores de risco tais como obesidade e doenças respiratórias crônicas.

Pode ser observada uma melhora da sensibilidade à insulina em pacientes tratados com andrógenos e que podem necessitar de uma diminuição na dose dos medicamentos antidiabéticos. É aconselhado o monitoramento da glicemia e da hemoglobina glicadapara pacientes tratados com andrógenos.

Alguns sinais clínicos como irritabilidade, nervosismo, ganho de peso, ereções prolongadas ou frequentes podem indicar exposição excessiva de andrógenos, requerendo ajuste da dose.

Se o paciente desenvolve uma reação grave no local da aplicação, o tratamento deve ser revisto e interrompido, se necessário.

Os atletas devem se atentar ao fato de que a substância ativa de **Androgel®** (testosterona) pode produzir reação positiva em testes antidoping.
Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres, devido a possíveis efeitos
virilizantes.

Potencial transferência passiva de testosterona gel:
Se não for tomada nenhuma precaução, o gel de testosterona pode ser transferido para outras pessoas quando houver contato com o local aplicado, resultando em aumento dos níveis séricos de testosterona e, possivelmente, efeitos adversos (por exemplo, crescimento de pelos faciais e/ou corporais, engrossamento da voz e irregularidades do ciclo menstrual) devido à androgenização involuntária, caso o contato seja repetitivo.

A transferência de testosterona é evitada com a utilização de roupas que cubram o local da aplicação ou

lavando o local da aplicação antes do contato. As seguintes precauções são recomendadas:

Para o paciente:

- Lavar as mãos com água e sabão após aplicar o gel.
- Cobrir a área de aplicação com algum tecido (roupa) após o gel secar.
- Lavar a área de aplicação antes de qualquer situação em que contato próximo esteja previsto.

O médico deve informar o paciente cuidadosamente sobre o risco de transferência de testosterona, por exemplo, durante contato corporal próximo entre indivíduos, incluindo crianças, e sobre as instruções de segurança.

Este medicamento contém álcool.

Androgel® não deve ser prescrito para pacientes com um risco maior de não conformidade com as instruções de segurança (por exemplo, alcoolismo grave, uso de drogas ou transtornos psiquiátricos graves).

Para pessoas não tratadas com **Androgel®**:

Em caso de contato com a área de aplicação que não tenha sido lavada ou não esteja coberta com roupas, lave a área da pele exposta à testosterona o mais rapidamente possível, utilizando água e sabão. Deve ser relatado o desenvolvimento de sinais de exposição excessiva a andrógenos, tais como acne ou modificação capilar.

De acordo com estudos realizados com **Androgel®**, é preferível para os pacientes esperar pelo menos 6 horas entre a aplicação de gel e banho. Banhos ocasionais ou chuvas tomadas entre 1 e 6 horas após a aplicação do gel não devem influenciar significativamente o resultado do tratamento.

O paciente deve ser orientado a utilizar camiseta cobrindo o local da aplicação ou tomar banho antes de ter contato físico com crianças ou parceira, a fim de evitar o risco de transferência. O mesmo procedimento se aplica antes das relações sexuais. Para garantir a segurança dos parceiros, é aconselhável observar um intervalo longo entre a aplicação do **Androgel®** e as relações sexuais.

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com testosterona e até 96 horas após o seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

Crianças

Androgel® não é indicado para uso em crianças e não foi avaliado clinicamente em homens com menos de 18 anos de idade.

Fertilidade

A espermatogênese pode ser suprimida reversivelmente com este medicamento.

Gravidez

Este medicamento é destinado somente para homens.

Este medicamento não é indicado para mulheres grávidas. Não foram realizados ensaios clínicos com este tratamento em mulheres.

Mulheres grávidas devem evitar qualquer contato com os locais de aplicação de **Androgel®**.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Este medicamento não é indicado para mulheres que estejam amamentando.

Em caso de gravidez da parceira, o paciente deve reforçar a sua atenção para as precauções de utilização. As mulheres grávidas devem evitar qualquer contato com os locais de aplicação deste medicamento. Em caso de contato, lave a área da pele exposta à testosterona o mais rapidamente possível.

Este produto pode ter efeitos adversos virilizantes sobre o feto.

Este medicamento contém 1,8g de álcool (etanol) em cada sachê.

Pode causar sensação de queimação em pele com lesões.

Este produto é inflamável até secar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com os anticoagulantes orais

Mudanças na atividade anticoagulante (efeito do anticoagulante oral aumentado pela modificação do fator de coagulação de síntese hepática e inibição competitiva da ligação às proteínas plasmáticas). Recomenda-se intensificação da monitorização do tempo de protrombina e determinações do coeficiente de normalidade internacional (INR). Pacientes recebendo anticoagulantes orais requerem um acompanhamento atento, especialmente quando os o tratamento com andrógenos é iniciado ou interrompido.

Corticosteroides

A administração concomitante de testosterona e ACTH ou corticosteroides pode aumentar o risco de desenvolvimento de edema. Como resultado, estes medicamentos devem ser administrados com cautela, especialmente em pacientes que sofrem de doença cardíaca, renal ou hepática.

Testes laboratoriais

Interação com testes laboratoriais: andrógenos podem diminuir os níveis de globulina de ligação da tiroxina, resultando em diminuição das concentrações séricas de T4 e um aumento na captação de resina de T3 e T4. Os níveis de T4 livre, no entanto, permanecem inalterados e não há evidência clínica de insuficiência da tireoide.

Medicamentos antidiabéticos

Alterações na sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, controle glicêmico, glicemia e níveis de hemoglobina glicada foram relatadas com andrógenos. Em pacientes diabéticos, a dose de medicamentos antidiabéticos pode necessitar de redução.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15 ºC e 30 ºC), protegido da luz e
umidade.
Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

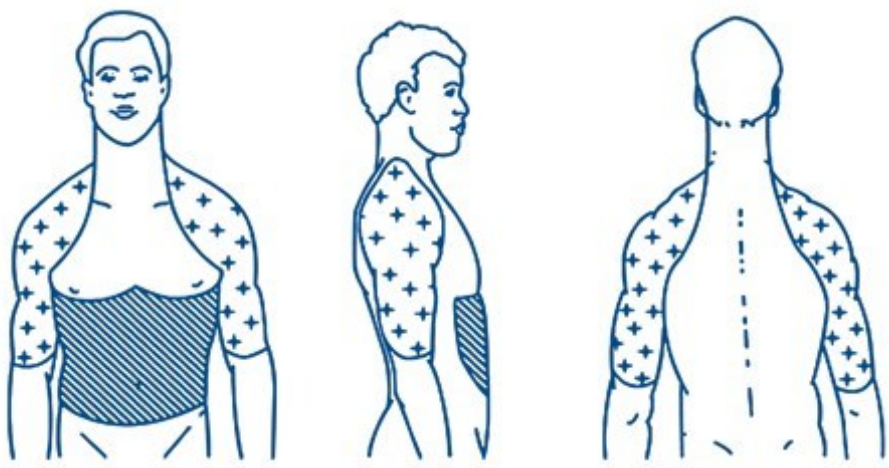
Androgel® apresenta-se em forma de gel incolor transparente ou ligeiramente opalescente com odor característico de álcool**.**
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso tópico. Adultos e idosos.

A dose recomendada é de 5 g de gel (ou seja, 50 mg de testosterona) aplicada uma vez por dia aproximadamente no mesmo horário, de preferência na parte da manhã. A dose diária deve ser ajustada caso a caso pelo médico, dependendo da resposta clínica e laboratorial de cada paciente, não podendo ser superior a 10 g de gel por dia.
O gel deve ser administrado pelo próprio paciente, em pele limpa, seca e saudável sobre os ombros ou

ambos os braços ou abdômen.



Após abrir o envelope, o conteúdo total deve ser extraído e aplicado imediatamente na pele. O gel deve ser simplesmente espalhado sobre a pele suavemente, como uma camada fina. Não é necessário esfregá-lo na pele. Deixe secar por pelo menos 3 a 5 minutos antes de se vestir. Lave as mãos com água e sabão após as aplicações.
Não aplicar na região genital, pois o alto teor de álcool pode causar irritação local.

A testosterona atinge seu estado de equilíbrio plasmático aproximadamente no segundo dia de tratamento com **Androgel®**. A fim de ajustar a dose, as concentrações plasmáticas de testosterona devem ser medidas no período da manhã, antes da aplicação, a partir do terceiro dia após o início do tratamento, durante o período sugerido de uma semana. A dose pode ser reduzida se a concentração de testosterona no sangue estiver elevada e acima do nível desejado. Se as concentrações são baixas, a dose pode ser aumentada, não podendo ser superior a 10 g de gel por dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes com a dose diária recomendada foram as reações da pele: reação no local da aplicação, eritema, acne e pele seca.

Lista tabulada de reações adversas

Dados de ensaios clínicos:

As reações adversas notificadas em 1 a 10% dos pacientes tratados com este medicamento nos ensaios clínicos controlados estão listadas na tabela a seguir:

Os efeitos adversos foram classificados sob títulos de frequência usando a seguinte convenção: muito comum (>1/10); comum (>1/100 e ≤1/10); incomum (>1/1.000 e ≤1/100); raro (>1/10.000 e ≤1/1.000); muito raro (≤1/10.000); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Órgão MedRA/Classe de órgão do sistema	Reações adversas – termo preferido Reações Adversas Comuns (>1/100 e ≤1/10)
Transtornos psiquiátricos	Transtornos de humor
Distúrbios do sistema nervoso	Tonturas, parestesia, amnésia e hiperestesia
Vasculopatias	Hipertensão
Distúrbios gastro-intestinais	Diarreia
Distúrbios de pele e do tecido subcutâneo	Alopécia, urticaria
Distpurbios do sistema reprodutivo e da mama	Ginecomastia (que pode ser persistente, é um achado comum em pacientes tratados por hipogonadismo), mastodinia, distúrbios da próstata
Distúrbios gerais e nas condições do local de administração	Dor de cabeça
Investigações	Alterações nos exames laboratoriais (policitemia, lipídios), aumento do hematócrito, aumento da contagem de glóbulos vermelhos, aumento da hemoglobina

Experiência pós-comercialização

A tabela a seguir inclui reações adversas identificadas durante o uso após a aprovação deste medicamento, além de outros efeitos indesejáveis conhecidos relatados na literatura após o tratamento oral, injetável ou transdérmico de testosterona:

Os efeitos adversos foram classificados sob títulos de frequência usando a seguinte convenção: muito comum (>1/10); comum (>1/100 e ≤1/10); incomum (>1/1.000 e ≤1/100); raro (>1/10.000 e ≤1/1.000); muito raro (≤1/10.000); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

MedRA Classe de Órgão de Sistema	Frequência	Reações adversas – termo preferido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e	Desconhecida	Câncer de próstata (os dados sobre o risco de câncer de próstata em associação à terapia com testosterona são inconclusivos)

pólipos)	Rara	Neoplasia hepática
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Desconhecida	Ganho de peso, alterações de eletrólitos (retenção de sódio, cloreto, potássio, cálcio, fosfato inorgânico e água) com doses elevadas e/ou tratamento prolongado
Distúrbios psiquiátricos	Desconhecida	Nervosismo, depressão e hostilidade
Distúrbios respiratórios torácicos e do mediastino	Desconhecida	Apneia do sono
Distúrbios hepatobiliares	Muito rara	Icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Desconhecida	Acne, seborreia, calvície
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Desconhecida	Cãimbras
Distúrbios renal e urinário	Desconhecida	Obstrução urinária
Distúrbio do sistema reprodutivo e das mamas	Rara	Priapismo
	Desconhecida	Alterações na libido, aumento da frequência de ereções; terapia com preparações de altas doses de testosterona comumente revertem a interrupção ou reduzem a espermatogênese, reduzindo o tamanho dos testículos; anormalidades da próstata.
Distúrbios gerais e da condição do local de administração	Desconhecida	A administração de altas doses ou a longo prazo de testosterona ocasionalmente aumenta as ocorrências de retenção de água e edema; podem ocorrer reações de hipersensibilidade. Devido ao álcool contido no produto, aplicações frequentes

		na pele podem causar irritação e ressecamento da pele.
Investigações	Comum	Hematócrito aumentado, hemoglobina aumentada, contagem de glóbulos vermelhos aumentada
	Muito rara	Anormalidades do teste de função hepática

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Apenas um caso de overdose aguda de testosterona injetável foi relatado na literatura. O caso refere-se a um acidente vascular cerebral em um paciente com uma alta concentração plasmática de testosterona de 114 ng/mL (395 nmol/L). Seria muito improvável que alto nível de concentração de testosterona plasmática seja alcançado através da via transdérmica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.8759.0003

Produzido por:

Besins Manufacturing Belgium

Drogenbos – Bélgica

Importado e Registrado por:

Besins Healthcare Brasil Comercial e Distribuidora de Medicamentos Ltda

Av. Monte Líbano (LOT M II P I LOGÍSTICO), 1.481, Anexo 1.507 –

Jardim Ermida I – Jundiaí - SP

CNPJ: 11.082.598/0003-93

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Este produto é controlado pela Portaria n˚344 de 12/05/1998 – Lista C5.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/01/2024.

SAC
0800 777 24 30

BESINS HEALTHCARE
By your side, for life

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/01/2015	0058799/15-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/09/2011	796404/11-8	1456 – MEDICAMENTO NOVO – Registro de Forma Farmacêutica Nova no País	21/07/2014	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 2,5G 10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 5G
30/08/2018	0852138/18-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	22/03/2018	0223136/18-1	1444 – MEDICAMENTO NOVO – Cancelamento de Registro da Apresentação do Medicamento	20/08/2018	VP: Apresentação, 6, Dizeres Legais VPS: Apresentação,	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 5G

		Bulário RDC 60/12					8, Dizeres Legais		
20/12/2019	3520023/19-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 5G
14/05/2020	1511471/20-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 4, 8 VPS: 5, 6, 7, 9	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 5G
23/04/2021	1553580/21-1	10451 – MEDICAMENTO	-	-	-	-	VP: Apresentação,	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30

		NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					Composição. VPS: Apresentação, Composição, 9.		ENV AL/PLAS X 5G
29/07/2021	2959213/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/07/2021	2621589/21-6	11005 – RDC 73/2016 – NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	06/07/2021	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 5G
03/04/2023	0334361/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	19/03/2023	0273741/23-8	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do	19/03/2023	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 5G

		publicação no Bulário RDC 60/12			medicamento				
23/01/2024	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2023	1143876/23-7	70144 – AFE – Alteração – Modificação na extensão do CNPJ da matriz, exclusivamente em virtude do ato declaratório executivo nº 37/2007 da Receita Federal do Brasil (exceto AFE Produtos para Saúde – por estabelecimento)	29/12/2023	VP: 4, Dizeres Legais VPS: 5, Dizeres Legais	VP e VPS	10 MG/G GEL TOP CT 30 ENV AL/PLAS X 5G

ANDROGEL®
(testosterona)

BESINS HEALTHCARE BRASIL

Gel

16,2 mg/g

BESINS HEALTHCARE
By your side, for life

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ANDROGEL®

testosterona

APRESENTAÇÕES

Gel – testosterona 16,2 mg/g - embalagem com um tubo de plástico de 88 g com válvula dosadora.

USO TÓPICO

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

testosterona.....16,2 mg/g

Excipientes: carbomer 980, miristato de isopropila, etanol 96%, hidróxido de sódio, água purificada

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para adultos na terapia de reposição de testosterona no hipogonadismo masculino, quando a deficiência de testosterona for confirmada por características clínicas e exames bioquímicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Androgel® 16,2 mg/g

O perfil farmacocinético, a eficácia e a segurança de **Androgel®** 16,2 mg/g, utilizado no tratamento do hipogonadismo masculino, foram analisados em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo homens com diagnóstico de hipogonadismo (234 no grupo **Androgel®** 16,2 mg/g e 40 no grupo placebo), com idades entre 18 e 80 anos. Os pacientes elegíveis iniciaram o estudo com a dose de 2,5 g de **Androgel®** 16,2 mg/g e aplicavam o gel pela manhã, após o banho, com a pele seca, intacta e alternando as regiões dos braços/ombros e abdômen.[1]

Os participantes retornavam à clínica nos dias 14, 28 e 42 para a coleta de sangue para a dosagem da testosterona total e outros exames, antes da administração diária do gel. Dois dias após cada uma dessas visitas a dose do paciente poderia ser aumentada ou reduzida, em escala de 1,25 g, se os níveis de testosterona total não estivessem dentro da variação previamente especificada, de 350 a 750 ng/dL. Durante o estudo a dose não poderia ser abaixo de 1,25 g ou acima de 5,0 g ao dia. Os pacientes tiveram as suas doses de **Androgel®** 16,2 mg/g mantidas do dia 42 ao 182 do estudo. [1]

Nos dias em que houve coletas de sangue para estudo farmacocinético de 24 horas, os pacientes eram orientados a aplicarem o gel de testosterona no ombro/braço e sob a supervisão de participante da equipe

do estudo. Nos dias 14, 56, 112 e 182 (dias de estudo de farmacocinética de 24 horas) o sangue foi coletado antes da aplicação do gel e após 0, 5, 1, 2, 4, 8, 12 e 24 horas, para mensuração dos níveis de testosterona total. Também foram mensurados os níveis de SHBG, FSH, LH, tnf-α, IL-6, IL-10, PCR, fibrinogênio, HDL2, HDL3, molécula de adesão celular vascular, fosfatase alcalina, telopeptídeo-C tipo 1, função hepática, PSA e hemograma. Outros parâmetros avaliados foram a relação cintura-quadril e a qualidade de vida (SF-36).[1]

O critério de eficácia pretendido (≥ 75% dos participantes atingindo níveis de testosterona dentro da faixa normal) foi obtido em todas as amostras dos participantes do grupo de tratamento com gel de testosterona, em todos os dias de estudo, exceto no dia 14 (65,7%). Após a titulação da dose a distribuição da dose diária de gel, no grupo da testosterona, foi de 1,25g (17/234, 7,3%), 2,5g (60/234, 25,6%), 3,75g (66/234, 28,2%) e 5,0g (91/234, 38,9%).[4] Os níveis médios de testosterona total de 24 horas, nos dias 14, 56, 112 e 182, estavam no intervalo normal em todos os dias de avaliação farmacocinética, em indivíduos que receberam gel de testosterona 16,2 mg/g. Não há separação dos níveis de testosterona total de acordo com a dose utilizada. Isto é esperado para um regime de tratamento baseado em titulação, em oposição a um estudo de dose fixa.[1]

O percentual de pacientes do grupo do gel de testosterona com valores de $C_{máx}$ ≤ 1500 ng/dL variou de 88,8% a 97,3% nos quatro dias de estudo farmacocinético, 2,3% (17/741, intervalo de 0,5% a 4,5%) na faixa de 1501-1799 ng/dL e 3,0% (22/741, intervalo de 0,5% a 5,6%) na faixa de 1800-2500 ng/dL, levando-se em consideração os 04 dias de estudo combinados. Dez indivíduos randomizados para uso do gel de testosterona tiveram um total de 11 valores de testosterona total ≥ 2500 ng/dL. No grupo do gel de placebo ≥ 96% dos participantes apresentavam $C_{máx}$ de testosterona ≤ 1500 ng/dL.[1]

Os perfis de concentração média de estradiol estavam, geralmente, dentro do intervalo normal de 10-40 pg/mL nos dias 14, 56, 112 e 182, com exceção do grupo do gel de placebo e do sub-grupo do gel de testosterona na dose de 1,25 g/dia no dia 56, quando foram observados níveis ligeiramente acima do limite superior do normal, em um único ponto (4 horas e 24 horas para o grupo placebo e 1,25 g, respectivamente). As concentrações médias de estradiol estavam em paralelo com as mudanças observadas nos níveis de testosterona total[4]. Houve reduções significativas nos níveis de SHBG, LH e FSH após o uso do gel de testosterona. Os níveis de SHBG diminuíram significativamente, em comparação com os níveis iniciais, no dia 84 ($p = 0,0012$), mas não no dia 182. Também houve redução significativa, quando comparado ao grupo placebo ($p = 0,0193$), no dia 84. Os níveis de LH e FSH diminuíram significativamente nos dias 84 e 182, a partir dos níveis iniciais, no grupo do gel de testosterona ($p < 0,0001$), mas não no grupo do gel de placebo[4]. Os níveis de IL-10 diminuíram significativamente nos dias 84 ($p<0,001$) e 182 ($p=0,0132$), quando comparados aos níveis iniciais no grupo da testosterona e esta diferença foi estatisticamente significativa, quando comparado com o grupo placebo ($p = 0,0254$). Não houve outras alterações significativas, nas demais citocinas inflamatórias, quando comparados os grupos da testosterona e do placebo[4]. A fosfatase alcalina óssea, um marcador bioquímico de formação óssea, aumentou significativamente ($p < 0,0001$) no dia 182, comparada ao valor inicial. No entanto, este aumento não foi significativo quando comparado ao placebo. O telopeptídeo C do tipo 1, um marcador bioquímico de reabsorção óssea, diminuiu

significativamente nos dias 84 e 182 ($p < 0,001$), quando comparado ao valor inicial e quando comparado ao grupo placebo no dia 182 ($p < 0,05$). Além disso, observou-se uma correlação significativa ($p < 0,05$) ($r^2 = 0,0283$) entre a $C_{média}$ de testosterona e a redução do telopeptídeo C tipo 1, desde o início do estudo até o dia 182.[1]

O estudo descrito acima teve uma extensão aberta, de 182 dias. Os participantes deste estudo foram aqueles que completaram os 6 meses de estudo duplo-cego e eram elegíveis para continuar na extensão do estudo, ou fase aberta do estudo, tendo participado do grupo do gel de testosterona ou do gel de placebo.[5]

No dia 182 do estudo duplo-cego, os indivíduos inicialmente randomizados para o grupo de tratamento ativo continuaram com o gel de testosterona e tiveram a oportunidade de terem as suas doses tituladas, se necessário, nos dias 182, 196, 210 e 266.[5] Os pacientes que haviam participado do grupo do gel de placebo iniciaram a fase aberta do estudo com a dose diária de 2,5g do gel de testosterona 16,2 mg/g e tiveram duas oportunidades para titulação da dose, nos dias 196 e 210. Os indivíduos que não tivessem obtido níveis de testosterona total dentro da faixa da normalidade poderiam ter nova titulação de dose no dia 266.[5] Durante o período aberto, os indivíduos que haviam participado do grupo de tratamento ativo tiveram quatro visitas, durante as quais podia ocorrer titulação da dose, enquanto os indivíduos que fizeram parte do grupo placebo tiveram três visitas. As avaliações de farmacocinética (PK) de 24 horas ocorreram nos dias 266 e 364.[2]

Os pacientes elegíveis iniciaram o estudo com a dose de 2,5 g de **Androgel®** 16,2 mg/g e aplicavam o gel pela manhã, após o banho, com a pele seca, intacta e alternando as regiões dos braços/ombros e abdômen. Nos dias de avaliação farmacocinética, os pacientes eram orientados a aplicarem o gel de testosterona na região do ombro/braço sob a supervisão de participante da equipe do estudo.[2]

Cento e noventa e seis indivíduos completaram o período duplo-cego do estudo e um total de 191 indivíduos foram alocados para tratamento durante o período aberto, sendo que 163 haviam utilizado tratamento ativo e 28 o tratamento com placebo durante o estudo duplo-cego.[2]

Com base na última dose titulada (após o dia 266) do gel de testosterona 16,2 mg/g, a distribuição final da dose foi: 15 pacientes utilizavam a dose diária de 1,25 g, 41 utilizavam 2,5 g, 43 usavam 3,75 g e 92 utilizavam 5,0 g. Vinte e oito indivíduos tratados com placebo, no estudo duplo-cego, foram iniciados com a dose de 2,5 g/dia.[2]

Na visita final, no dia 364, 77,9% (95% CI: 70,0% - 84,6%) dos indivíduos que continuaram o tratamento com o gel de testosterona apresentaram valores de $C_{média}$ dentro do intervalo normal, preenchendo os critérios de eficácia primária. Os critérios de sucesso foram satisfeitos nos dois dias 266 e 364 do estudo no grupo previamente tratado com testosterona. Mas, apenas no dia 364 para o grupo previamente tratado com placebo. Os critérios de sucesso foram atendidos nos dois dias quando os resultados foram combinados. Em geral, os valores de $C_{máx}$ para os dias combinados (dias 266 e 364) e tratamentos combinados (anteriormente Placebo + Ativo Contínuo [Grupo total]) estavam dentro dos critérios exigidos, sendo que 93,5% das observações de $C_{máx}$ foram $\leq$ 1500 ng/dL, 3,4% estavam na faixa de 1800 a 2500 ng/dL e nenhum sujeito apresentou valores de $C_{máx} > 2.500$ ng/dL.[2]

Os níveis médios de testosterona total estavam dentro da variação normal (300-1000 ng/dL), ao longo de todo o período de 24 horas, nos indivíduos previamente tratados com gel de testosterona e placebo, nos dias 266 e 364. Os níveis médios de testosterona total estavam dentro do intervalo normal durante todo o período de 24 horas nos dias 266 e 364, nos indivíduos previamente do grupo de testosterona. Os níveis médios de testosterona do grupo anteriormente placebo estavam também dentro do intervalo normal nos dias 266 e 364, com exceção de 2 horas no grupo com dose de 1,25 g (n = 4) e 12 horas no grupo de dose de 5,0 g (n = 5) no dia 266. Oito indivíduos (17,8%) tiveram sua dose de gel de testosterona 16,2 mg/g reduzida e 12 (26,7%) indivíduos tiveram sua dose aumentada, de acordo com o protocolo, no dia 210 (o último dia de titulação permitido antes da avaliação de farmacocinética de 24 horas no dia 266). No dia 266, os indivíduos estavam mantidos em uma dose estável há no mínimo 56 dias. No dia 266, 11 (6,5%) indivíduos tiveram redução de dose e 26 (15,3%) tiveram aumento da dose. No dia 364, os indivíduos estavam mantidos numa dose estável durante um período mínimo de 98 dias. A duração média de exposição ao gel de testosterona 16,2 mg/g para todos os indivíduos foi de 319,7 dias e para os pacientes do grupo prévio de placebo foi de 171,4 dias.[2]

As concentrações médias de testosterona do grupo previamente placebo foi de 464,8 ng/dL e 447,2 ng/dL nos dias 266 e 364, respectivamente. Para o grupo continuamente ativo os valores foram 460,3 ng/dL e 454,7 ng/dL nos dias 266 e 364, respectivamente.[2]

Nenhum indivíduo teve concentração de testosterona>2.500 ng/dL durante o estudo. Quando foram comparados os indivíduos em doses diferentes de gel de testosterona 16,2 mg/g, os perfis médios de concentração-tempo sobrepuseram-se amplamente entre as doses, nos grupos previamente tratados com testosterona e placebo, nos dias de estudo de farmacocinética, após o período de titulação (dias 196, 210 e 266). Este resultado sugere que a titulação da dose foi eficaz para a obtenção e manutenção de concentrações de testosterona dentro do intervalo normal.[2]

Os níveis médios de DHT estavam dentro do intervalo de referência (11,2-95,5 ng/dL), em ambos os grupos, nos dias 266 e 364, com exceção do grupo anteriormente placebo e em uso de 3,75 g que estava acima do limite superior do intervalo de referência.[2]

Os níveis médios de estradiol acompanharam as mudanças observadas nos perfis de testosterona, com os perfis de concentração de estradiol dentro do intervalo normal (10-40 pg/mL) nos dias 266 e 364.[5]

Outros resultados de eficácia incluíram: os níveis de SHBG aumentaram significativamente, a partir dos valores iniciais, no dia 266 ($p<0,0001$) e no dia 364 ($p<0,0166$) para o grupo prévio de gel de testosterona, mas não para o grupo anteriormente placebo; os níveis de LH diminuíram significativamente, a partir dos valores iniciais, no dia 266 e no dia 364 para o grupo de prévio de testosterona ($p<0,0001$ em ambos os dias) e para o grupo anteriormente placebo ($p< 0,0054$ e $p< 0,0309$, respectivamente); os níveis de FSH diminuíram significativamente, a partir dos níveis iniciais, no dia 266 e dia 364, para o grupo previamente testosterona ($p<0,0001$ em ambos os dias) e para o grupo previamente placebo ($p<0,0001$ e $p<0,0087$, respectivamente); a interleucina-10 diminuiu significativamente, a partir do nível inicial, no dia 364 no grupo previamente testosterona ($p < 0,001$) e no dia 266 no grupo previamente placebo ($p< 0,0089$); os níveis de MMP-9 diminuíram significativamente, a partir dos níveis iniciais, para o grupo previamente

testosterona no dia 266 (p< 0,0080) e no dia 364 (p< 0,0055), mas não para o grupo anteriormente placebo (p >0,05); Os valores da fosfatase alcalina óssea aumentaram significativamente (p<0,0001) no dia 266 para ambos os grupos, embora não tenham sido observadas alterações significativas no dia 364; os valores de telopepetídeo-C tipo 1 diminuíram significativamente no dia 266 e dia 364 para o grupo previamente testosterona, a partir dos valores inicias (p<0,001 ambos os dias), mas não para o grupo anteriormente placebo (p>0,05 em ambos os dias). As pontuações do questionário SF-36 permaneceram estáveis ao longo do período de tratamento.[2]

Androgel® 10 mg/g

O perfil farmacocinético, a eficácia e a segurança de **Androgel®** 10 mg/g, utilizado no tratamento do hipogonadismo masculino, foram analisados em um estudo multicêntrico, randomizado, em grupos paralelos, com controle ativo, pelo período de 180 dias, com 227 homens hipogonádicos, com idades entre 19 e 68 anos.[3,4] O objetivo primário do estudo foi avaliar se a administração transdérmica de gel de testosterona poderia elevar os níveis séricos de testosterona e testosterona livre de homens hipogonádicos, para a faixa da normalidade, comparando com a testosterona em adesivo.[3] Os objetivos secundários foram avaliar a eficácia e segurança de doses diferentes de **Androgel®** 10 mg/g em médio e longo prazo. [2,3] **Androgel®** 10mg/g foi utilizado nas doses diárias de 5g (n=73) ou 10g (n=78) e seus efeitos foram comparados com os efeitos do uso de dois adesivos de testosterona (Androderm®) (n=76) [3,4,5]

Os níveis de testosterona dos pacientes em uso de **Androgel®** 10mg/g foram mensurados 60 dias após o início do estudo (antes da administração diária de **Androgel®** 10mg/g), para avaliar a necessidade de aumentar ou reduzir a dose. Após 90 dias do estudo os pacientes em uso de **Androgel®** 10 mg/g que estavam com os níveis séricos de testosterona dentro da faixa de normalidade (300 a 1000 ng/dL) permaneceram com as doses que vinham utilizando e aqueles que apresentaram níveis séricos de testosterona fora da variação normal tiveram as suas doses tituladas para 7,5 g/dia (n=20 do grupo de 5 g e n=20 do grupo de 10 g) para os próximos 90 dias. Ao final do período de 180 dias, 163 pacientes continuaram o tratamento, completando 36 meses de tratamento com testosterona[1,2,3]. Durante o período de extensão, a dose de **Androgel®** 10mg/g poderia ser ajustada para 5g, 7,5g ou 10g/dia, na dependência dos sintomas em cada visita e dos níveis séricos de testosterona, mensurados a cada 3 meses. Foram relatados os dados de segurança de todos os 163 pacientes e os dados de eficácia disponíveis de 123 pacientes. Os pacientes que participaram do grupo de controle ativo (adesivo de testosterona) nos primeiros 180 dias, passaram a utilizar **Androgel®** 10mg/g na dose de 5g/dia.[4,5]

As concentrações séricas de testosterona foram mensuradas após a administração transdérmica da testosterona, nos três grupos do estudo inicial após 90 e 180 dias de tratamento e no estudo de longo prazo a cada seis meses. No dia 90 do estudo a testosterona sérica média do grupo de **Androgel®** 10mg/g 10 g/dia (791±32 ng/dL) foi 1,4 vez superior a do grupo de **Androgel®** 10mg/g 5 g/dia (552±30 ng/dL) e 1,9 vez superior a do grupo do adesivo de testosterona (416±19 ng/dL). A concentração sérica média de testosterona não foi alterada com o aumento da dose do **Androgel®** 10 mg/g de 5 g/dia para 7,5 g/dia (449±106 ng/dL), mas diminuiu significativamente com a redução da dose de 10 g/dia para 7,5 g/dia (740±73 ng/dL)[1,2]. No sexto mês do estudo, início do estudo de longo prazo, a concentração sérica média de testosterona foi de

406±37 ng/dL, 645±77 ng/dL e 738±69 ng/dL, nos grupos de **Androgel®** 10mg/g 5 g/dia, 7,5 g/dia e 10 g/dia, respectivamente, com diferença significativa entre os grupos (p = 0,012). No mês 12 as diferenças entre os três grupos tornaram-se menores, mas permaneceram significativas (p = 0,042): 5 g/dia, 487±54 ng/dL; 7,5 g/dia 506±112 ng/dL; e 10 g/dia591±43 ng/dL. Após 12 meses os níveis de testosterona sérica não foram mais diferentes entre os três grupos. As concentrações séricas médias de testosterona estiveram dentro da faixa da normalidade durante o estudo. Os níveis séricos de testosterona livre seguiram o mesmo padrão da testosterona total durante o estudo. As concentrações séricas médias da testosterona total e da testosterona livre de todos os três grupos de doses diferentes do **Androgel®** 10mg/g mantiveram-se dentro da faixa da normalidade e diferentes das concentrações no início do estudo. Os níveis séricos de testosterona total e livre dos grupos de pacientes com idade inferior a 60 anos e superior a 60 anos não foram diferentes.[3,4,5]

Os níveis séricos de dihidrotestoserona (DHT) aumentaram significativamente após o tratamento e mantiveram-se dentro da faixa de normalidade de adultos durante todo o estudo. A concentração média de DHT sérica dos três grupos com doses diferentes de **Androgel®** 10mg/g eram diferentes no 12º e 24º mês do estudo, com as dosagens do grupo de 10 g/dia superiores às dos outros dois grupos (5 e 7,5 g/dia). Os níveis séricos médios de estradiol dos três grupos foram significativamente diferentes dos níveis basais e aumentaram progressivamente a partir do 6º mês até o 24º mês de tratamento com testosterona, mantendo-se no limite superior do normal. As dosagens de SHBG sérica não se alteraram durante o período do estudo e mantiveram-se dentro da faixa da normalidade de adultos. Os níveis séricos médios de FSH e LH estavam suprimidos durante todo o período do estudo, sendo mais baixos no grupo de tratamento com **Androgel®** 10mg/g 10 g/dia.[3,4,5]

A função sexual foi avaliada por meio da aplicação de questionário. A motivação sexual melhorou significativamente durante os primeiros 180 dias de tratamento, em todos os três grupos (gel 5 g/dia, gel 10 g/dia e adesivo) e atingiu seu nível máximo dentro dos primeiros 30 dias de tratamento. Foram observadas melhoras na motivação sexual (antecipação do sexo, paquera e interação sexual), performance sexual (orgasmo, ereção, masturbação, ejaculação e relação sexual), desejo sexual, prazer sexual com e sem parceira, satisfação com a ereção e percentual de ereção completa.[4,5]

Os parâmetros de humor positivo (alerta, amigável, cheio de energia e bons sentimentos) melhoraram significativamente com o tratamento e foram mantidos até a semana 36 do estudo. Os parâmetros de humor negativo (zangado, irritado, triste, cansado, nervoso) foram reduzidos e permaneceram significativamente mais baixos até o final do estudo[4,5].

A composição corporal foi avaliada nos dias 0, 90 e 180 e depois a cada 6 meses do estudo. A massa corporal total aumentou em 1,2±0,3 kg no dia 90 de tratamento, em todos os grupos e não mudou significativamente após esta avaliação. Este aumento foi maior no grupo de **Androgel®** 10 mg/g 10 g/dia (1,69±0,29 kg) e adesivo de testosterona (1,22±0,32 kg), quando comparados com o grupo **Androgel®** 10mg/g 5 g/dia (0,39±0,32 kg) que não demonstrou aumento significativo. O aumento no peso corporal foi, principalmente, devido ao aumento significativo da massa magra. Após 90 dias de tratamento com testosterona, o aumento médio da massa magra foi significativamente maior no grupo **Androgel®** 10mg/g

10 g/dia (2,74±0,28 kg), quando comparado com o aumento médio dos grupos **Androgel®** 10mg/g 5 g/dia (1,28±0,32 kg) e da testosterona em adesivo (1,20±0,26 kg). O aumento médio da massa magra dos pacientes de todos os grupos foi de 1,97±0,24 kg no 6º mês, com aumento para 2,93±0,32 kg no 18º mês e 2,89±0,41 kg no 30º mês de estudo. A massa gorda reduziu significativamente, após 90 dias de tratamento com **Androgel®** 10mg/g 10 g/dia (-1,05±0,22 kg) e **Androgel®** 10mg/g 5 g/dia (-0,90±0,32 kg), mas não foi reduzida no grupo da testosterona em adesivo (-0,01±0,2 kg). Após 180 dias a redução da massa gorda foi mantida nos grupos de **Androgel®** 10mg/g 5 g/dia e 7,5 g/dia, mas foi reduzida adicionalmente, de maneira significativa, no grupo **Androgel®** 10mg/g 10 g/dia. O aumento significativo da massa magra e a redução significativa da massa gorda, também foram observados durante o estudo de longo prazo, mas sem diferenças significativas entre os grupos com doses diferentes de **Androgel®** 10 mg/g. A força muscular de braço e perna aumentaram significativamente em todos os três grupos (**Androgel®** 10 mg/g 5 e 10 g/dia e testosterona em adesivo), sem diferença entre os grupos nos dias 90 e 180 do estudo. No estudo de longo prazo não houve diferença significativa na força muscular de braço e perna devido à grande variação entre os pacientes e os grupos.[2,3]

Alguns marcadores de remodelação óssea foram avaliados no início do estudo, 90 e 180 dias e depois a cada seis meses de intervalo até o 36º mês do estudo: hormônio paratireoidiano (PTH); marcadores de formação óssea (osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e pró-colágeno tipo 1) e marcadores de reabsorção óssea (relações urinárias cálcio/creatinina e N-telopeptídeo/creatinina). O PTH aumentou significativamente em todos os grupos tratados com testosterona no dia 90 e continuou a se elevar até o dia 180. A partir daí manteve-se estável durante todo o período de tratamento. Não havia diferença entre os grupos. A fosfatase alcalina óssea apresentou um padrão similar ao do PTH, elevando-se durante os primeiros 12 meses e depois permanecendo estável até o final do estudo. Os níveis séricos médios de osteocalcina e pró-colágeno apresentaram aumento transitório, no período inicial de tratamento, retornando aos níveis iniciais no 6º mês. A partir do 12º mês voltaram a apresentar níveis séricos elevados, mantidos até o final do estudo. A relação cálcio/creatinina urinária não apresentou alterações durante todo o estudo. A relação N-telopeptídeo/creatinina urinária apresentou manutenção dos seus níveis iniciais, exceto pela queda significativa no 6º mês que posteriormente voltou a elevar-se e permaneceu estável. [2,3]

A densidade mineral óssea apresentou um aumento gradual e progressivo durante todo o período do estudo, sendo maior na coluna vertebral quando comparado ao aumento da densidade mineral óssea do quadril. Não houve diferença quanto ao aumento da densidade mineral óssea entre os grupos que fizeram uso de **Androgel®** 10 mg/g 5, 7,5 e 10 g/dia e entre os indivíduos com idades superiores ou inferiores a 60 anos.[2,3]

Referências bibliográficas:

1. Kaufman JM, Miller MG, Garwin JL, Fitzpatrick S, Mcwhirter C, Brennan JJ. Efficacy and safety study of 1.62% testosterone gel for the treatment of hypogonadal men. J Sex Med. 2011;8(7):2079-89.

2. Kaufman JM, Miller MG, Fitzpatrick S, Mcwhirter C, Brennan JJ. One-year efficacy and safety study of a 1.62% testosterone gel in hypogonadal men: results of a 182-day open-label extension of a 6-month double-blind study. J Sex Med. 2012;9(4):1149-61.

3. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(12):4500-10.
4. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men.J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(8):2839-53.
5. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(5):2085-98.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: andrógenos. Código ATC: G03BA03.

Os andrógenos endógenos, principalmente a testosterona secretada pelos testículos, e seu principal metabólito dihidrotestosterona (DHT), são responsáveis pelo desenvolvimento dos órgãos genitais internos e externos e pela manutenção das características sexuais secundárias (estimulando o crescimento de pelos, engrossamento da voz e desenvolvimento da libido). São responsáveis também pelo efeito geral sobre o anabolismo protéico, pelo desenvolvimento do músculo esquelético e distribuição da gordura corporal, redução de excreção urinária de nitrogênio, sódio, potássio, cloreto, fosfato e água. A testosterona não produz desenvolvimento testicular e reduz a secreção hipofisária de gonadotrofinas. Os efeitos da testosterona em alguns órgãos-alvo surgem após a conversão periférica da testosterona em estradiol, que então se liga aos receptores de estrogênio no núcleo da célula-alvo, por exemplo, a hipófise, tecido adiposo, cérebro, ossos e células de Leydig dos testículos.

Propriedades farmacocinéticas

A absorção percutânea de testosterona após a administração de **Androgel®** 10 mg/g varia de cerca de 9% a 14% e a de **Androgel®** 16,2 mg/g entre 1% e 8,5% da dose aplicada.

Após a absorção percutânea, a testosterona se difunde na circulação sistêmica em concentrações relativamente constantes durante o ciclo de 24 horas. As concentrações séricas de testosterona aumentam a partir da primeira hora após a aplicação, atingindo o estado de equilíbrio em dois dias. As oscilações diárias das concentrações de testosterona são de amplitude semelhante à observada durante o ritmo circadiano da testosterona endógena. A via percutânea, portanto, evita os picos de distribuição sanguíneos produzidos pela via injetável. Ela não produz concentrações hepáticas suprafisiológicas do esteroide, em contraste com a terapia androgênica oral. Administração de 5 g deste medicamento produz um aumento da concentração média de testosterona de aproximadamente 230 ng/dL (8,0 nmol/L) no plasma.

Quando o tratamento é interrompido, as concentrações de testosterona começam a diminuir cerca de 24 horas após a última dose. As concentrações retornam aos níveis basais cerca de 72 a 96 horas após a última dose.

Os principais metabólitos ativos da testosterona são dihidrotestosterona e estradiol.

A testosterona é excretada principalmente na urina, como metabólitos conjugados de testosterona e uma pequena quantidade é excretada de forma inalterada nas fezes.

No estudo de fase III, duplo-cego, no final de um período de tratamento de 112 dias, durante o qual a dose deste medicamento pode ser titulada com base nas concentrações totais de testosterona, 81,6% (IC 75,1-87,0%) dos homens tiveram níveis de testosterona total dentro da faixa normal para homens jovens eugonadais (300-1000 ng/dl). Em pacientes com uma dose diária deste medicamento, a concentração média de testosterona diária (± SD) no dia 112 (Cav) foi de 561 (± 259) ng/dl, a $C_{máx}$ média foi de 845 (± 480) ng/dl e a $C_{mín}$ média foi de 334 (± 155) ng/dl. As concentrações correspondentes no Dia 182 (período duplo cego) foram Cav 536 (± 236) ng/dl, $C_{máx}$ médio 810 (± 497) ng/dl e $C_{mín}$ médio 330 (± 147) ng/dl.

No estudo aberto de fase III no final de um período de tratamento de 264 dias, durante o qual a dose deste medicamento pode ser titulada com base nas concentrações totais de testosterona, 77% (IC 69,8-83,2%) dos homens tiveram níveis de testosterona total dentro da faixa normal para homens jovens eugonadais (300-1000 ng/dl).
Em pacientes com uma dose diária deste medicamento, a concentração média (± DP) de testosterona diária no dia 266 (Cav) foi de 459 (± 218) ng/dl, a $C_{máx}$ média foi de 689 (± 414) ng/dl e o C_{min} médio foi de 305 (± 121) ng/dl. As concentrações correspondentes no Dia 364 (período aberto estendido) foram Cav 454 (± 193) ng/dl, $C_{máx}$ médio 698 (± 382) ng/dl e $C_{mín}$ médio 302 (± 126) ng/dl.

Dados de segurança pré-clínica
A testosterona não é mutagênica in vitro, utilizando-se o modelo de mutação reversa (teste de Ames) ou células de ovário de hamster. Em estudos em animais, foi encontrada relação entre o tratamento androgênico e certos tipos de câncer. Dados experimentais em ratos demonstraram aumento da incidência de câncer de próstata após o tratamento com testosterona. Os hormônios sexuais são conhecidos por facilitar o desenvolvimento de certos tumores induzidos por agentes cancerígenos conhecidos. Não foi estabelecida correlação entre estes resultados e os riscos reais em seres humanos.
Foi relatado que a administração de testosterona exógena suprime a espermatogênese em ratos, cachorros e primatas não-humanos, a qual é reversível na descontinuação do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado:
- Nos casos de câncer de próstata ou de câncer da glândula mamária conhecidos ou suspeitos;
- Nos casos de hipersensibilidade conhecida à testosterona ou a qualquer outro componente do gel.

Este medicamento é contraindicado para uso em mulheres.

Categoria de risco X: **Androgel®** 16,2 mg/g está contraindicado durante a gravidez ou em mulheres que possam engravidar. A testosterona é teratogênica e pode causar danos fetais. A exposição de um feto a

andrógenos pode resultar em vários graus de virilização. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver utilizando este medicamento, a paciente deve estar ciente do risco potencial para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deve ser usado somente se o hipogonadismo (hiper e hipogonadotrófico) for demonstrado e o tratamento somente deve ser iniciado após exclusão de outra etiologia responsável pelos sintomas. A deficiência de testosterona deve ser claramente demonstrada por sinais clínicos (regressão das características sexuais secundárias, mudanças na composição corporal, astenia, diminuição da libido, disfunção erétil, etc) e confirmada por duas medidas distintas de testosterona sérica. Atualmente, não há consenso sobre valores de referência de testosterona específicos por idade. No entanto, deve ser levado em conta que os níveis séricos de testosterona são fisiologicamente mais baixos com o aumento da idade.

Devido à variabilidade dos valores laboratoriais, todas as medidas de testosterona devem ser realizadas no mesmo laboratório.

Antes do início do tratamento com testosterona, todos os pacientes devem ser submetidos a um exame detalhado, a fim de excluir o risco de câncer prostático ou câncer da glândula mamária do homem pré-existente. Cuidado e acompanhamento regular da próstata e da mama devem ser realizados em conformidade com métodos recomendados (toque retal e dosagem de PSA sérico), em pacientes recebendo terapia com testosterona, pelo menos uma vez por ano e duas vezes por ano em doentes idosos e doentes de risco (aqueles com história clínica ou familiar).

Os andrógenos podem acelerar a progressão sub-clínica do câncer de próstata e da hiperplasia benigna da próstata.

Este medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com câncer e em situação de risco de hipercalcemia (e hipercalciúria associada), devido à metástases ósseas. A monitorização regular das concentrações séricas de cálcio é recomendada nestes pacientes.

Em portadores de insuficiências cardíaca, hepática ou renal graves, ou doença isquêmica, o tratamento com testosterona pode causar complicações graves, caracterizadas por edema, com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença cardíaca isquêmica.

A testosterona pode causar um aumento na pressão arterial e este medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com hipertensão arterial.

A testosterona deve ser usada com cautela em pacientes com trombofilia ou fatores de risco para tromboembolismo venoso (TEV), pois houve relatos pós-comercialização de eventos trombóticos (por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, trombose ocular) nesses pacientes durante o tratamento com testosterona. Em pacientes trombofílicos, casos de TEV foram relatados mesmo sob tratamento anticoagulante, portanto, o tratamento contínuo com testosterona após o primeiro evento trombótico deve ser cuidadosamente avaliado. Em caso de continuação do tratamento, outras medidas devem ser tomadas para minimizar o risco individual de TEV.

Os níveis de testosterona devem ser monitorados no início e em intervalos regulares durante o tratamento. Os médicos devem ajustar a dose individualmente para garantir a manutenção dos níveis de testosterona eugonadal.

Em pacientes recebendo terapia androgênica a longo prazo, os seguintes parâmetros laboratoriais também devem ser monitorados regularmente: hemoglobina e hematócrito (para detectar policitemia), testes de função hepática e perfil lipídico.

Há experiência limitada em relação à segurança e eficácia do uso deste medicamento em pacientes com mais de 65 anos de idade. Atualmente, não há consenso sobre valores de referência de testosterona específicos por idade. No entanto, deve ser levado em conta que os níveis séricos de testosterona são fisiologicamente mais baixos com o aumento da idade.

Este medicamento deve ser usado com precaução em pacientes com epilepsia e enxaqueca, uma vez que estas condições podem ser agravadas.

Existem relatos de aumento do risco de apnéia do sono em pacientes hipogonádicos tratados com ésteres de testosterona, especialmente naqueles com fatores de risco tais como obesidade e doenças respiratórias crônicas.

Pode ocorrer melhora da sensibilidade à insulina em pacientes tratados com andrógenos e pode haver necessidade de diminuição da dose de medicamentos antidiabéticos. A monitoração do níveis de glicemia e da hemoglobina glicada é recomendada para pacientes tratados com andrógenos.

Alguns sinais clínicos como irritabilidade, nervosismo, ganho de peso, ereções prolongadas ou frequentes podem indicar exposição excessiva a andrógenos, requerendo ajuste da dose.

Se o paciente desenvolver uma reação grave no local da aplicação, o tratamento deve ser revisto e interrompido, se necessário.

Pode ocorrer supressão da espermatogênese por inibição da secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) da pituitária, causado por altas doses de andrógenos exógenos, o que pode levar a efeitos adversos nos parâmetros do sêmen, incluindo contagem de espermatozoides.

A ginecomastia ocasionalmente se desenvolve e ocasionalmente persiste em pacientes tratados com andrógenos para hipogonadismo.

Os atletas devem se atentar ao fato de que a substância ativa testosterona pode produzir reação positiva em testes antidoping.
Este medicamento pode causar doping.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres, devido aos possíveis efeitos virilizantes.

Potencial transferência passiva de testosterona gel:
O gel de testosterona pode ser transferido para outras pessoas quando houver contato com o local de aplicação, resultando em aumento dos níveis séricos de testosterona e, possivelmente, efeitos adversos (por exemplo, crescimento de pelos faciais e/ou corporais, engrossamento da voz, irregularidades do ciclo menstrual em mulheres e puberdade prematura e aumento genital em crianças) devido à androgenização involuntária, caso o contato seja repetitivo. Se ocorrer virilização, a terapia com testosterona deve ser imediatamente descontinuada, até a causa ser identificada.

O médico deve informar o paciente cuidadosamente sobre o risco de transferência de testosterona, por exemplo, durante contato corporal próximo entre indivíduos, incluindo crianças, e sobre as instruções de segurança.
Androgel® não deve ser prescrito para pacientes com um risco maior de não conformidade com as instruções de segurança (por exemplo, alcoolismo grave, uso de drogas ou transtornos psiquiátricos graves).

As seguintes precauções são recomendadas:

Para o paciente:
- Lavar as mãos com água e sabão após aplicar o gel.
- Cobrir a área de aplicação com roupa (como uma camiseta com mangas) após o gel secar.
- Lavar a área de aplicação antes de qualquer situação em que esse tipo de contato esteja previsto.

Este medicamento contém álcool.

Para pessoas não tratadas com este medicamento:
- Em caso de contato acidental com este medicamento, o indivíduo afetado deve lavar a área afetada com água e sabão, imediatamente.
- Deve ser relatado o desenvolvimento de sinais de exposição excessiva a andrógenos, tais como acne ou modificação capilar.

De acordo com estudos de absorção *in vivo* de testosterona conduzidos com **Androgel®** 16,2 mg/g, os pacientes devem esperar pelo menos 2 horas antes de tomar banho ou ducha depois de aplicar este medicamento. Banhos ocasionais ou duchas tomadas entre 2 e 6 horas após a aplicação do gel não devem influenciar significativamente o resultado do tratamento.

Para melhorar a segurança do parceiro, o paciente deve ser aconselhado a lavar a área com sabão durante o banho de chuveiro antes da relação sexual ou, se não for possível, usar roupas como uma camisa ou uma camiseta cobrindo o local da aplicação durante o período de contato.

A aplicação de protetor solar ou loção não reduz a eficácia.

Fertilidade

A espermatogênese pode ser suprimida reversivelmente com este medicamento.

Gravidez

Este medicamento é destinado somente para uso em homens.

Este medicamento não é indicado para mulheres grávidas, devido aos potenciais efeitos virilizantes do feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Em caso de gravidez da parceira, o paciente deve reforçar a sua atenção para as precauções de utilização.

As mulheres grávidas devem evitar qualquer contato com os locais de aplicação deste medicamento. Em caso de contato, lave a área da pele exposta à testosterona com água e sabão o mais rapidamente possível.

Lactação

Este medicamento não é indicado para mulheres que estejam amamentando.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

Este medicamento tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Tonturas e parestesia foram relatadas espontaneamente com o uso de **Androgel®** 16,2 mg/g. Portanto, recomenda-se precaução ao dirigir ou operar máquinas.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com

testosterona e até 96 horas após o seu término, devido ao dano que ele pode causar ao receptor.

Este medicamento possui 0,9 g de álcool (etanol) em cada dose de 1,25 g de gel.
Pode causar sensação de queimação em pele com lesões.
Este produto é inflamável até secar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes orais:

Pode haver mudanças na atividade anticoagulante (efeito do anticoagulante oral aumentado pela modificação do fator de coagulação de síntese hepática e inibição competitiva da ligação às proteínas plasmáticas), e por isto recomenda-se intensificação da monitorização do tempo de protrombina e determinações do coeficiente de normalidade internacional (INR). Pacientes recebendo anticoagulantes orais requerem um acompanhamento atento, especialmente quando o tratamento com andrógenos é iniciado ou interrompido.

Corticosteroides:

A administração concomitante de testosterona e ACTH ou corticosteroides pode aumentar o risco de desenvolvimento de edema. Como resultado, estes medicamentos devem ser administrados com cautela, especialmente em pacientes que sofrem de doença cardíaca, renal ou hepática.

Testes laboratoriais:

Interação com testes laboratoriais: andrógenos podem diminuir os níveis de globulina de ligação da tiroxina, resultando em diminuição das concentrações séricas de T4 e um aumento na captação de resina de T3 e T4. Os níveis de T4 livre, no entanto, permanecem inalterados e não há evidência clínica de insuficiência da tireóide.

Medicamentos antidiabéticos:

Alterações na sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, controle glicêmico, glicose sanguínea e nos níveis de hemoglobina glicada foram relatados com andrógenos. Pode haver necessidade de redução da dose de medicamentos antibiabéticos em pacientes diabéticos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Mantenha em temperatura ambiente (15ºC e 30ºC), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade

24 meses após a data de fabricação impressa no cartucho.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Androgel® apresenta-se em forma de gel incolor transparente ou ligeiramente opalescente com odor característico de álcool**.**

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso tópico.

Um grama de gel contém 16,2 mg de testosterona. Uma pressão da válvula dosadora libera 1,25 g de gel, contendo 20,25 mg de testosterona.

Posologia

Adultos e idosos

A dose inicial recomendada é de duas pressões da válvula dosadora de gel (ou seja, 40,5 mg de testosterona) aplicada uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário, de preferência na parte da manhã. A dose diária deve ser ajustada caso a caso pelo médico, dependendo da resposta clínica e laboratorial de cada paciente, não podendo ser superior a quatro pressões da válvula dosadora ou 81 mg de testosterona por dia. O ajuste da posologia deve ser feito em etapas de uma pressão da válvula dosadora de gel.

A dose deve ser titulada com base nos níveis sanguíneos de testosterona pré-dose no período matutino. A testosterona atinge seu estado de equilíbrio plasmático aproximadamente no segundo dia de tratamento com este medicamento. A fim de avaliar a necessidade de ajuste de dose, as concentrações plasmáticas de testosterona devem ser medidas no período da manhã, antes da aplicação do produto, após ter sido atingido o estado de equilíbrio. Os níveis de testosterona devem ser avaliados periodicamente. A dose pode ser reduzida se a concentração de testosterona no sangue estiver elevada e acima do nível desejado. Se as concentrações são baixas, a dose pode ser aumentada de forma progressiva, até uma administração diária de 81 mg de testosterona (quatro pressões da válvula dosadora de gel).

Os ajustes de dose necessários para a titulação da dose estão descritos na Tabela 1

Tabela 1 – Titulação de dose

Níveis sanguíneos de testosterona pré-dose no período matutino	Titulação de dose
Maior que 26,1 nmol/l (750 ng/dl)	Diminuir a dose diária em 20,25 mg (1 pressão da válvula dosadora de gel)
12,1 – 26,1 nmol/l (350-750 ng/dl)	Nenhuma alteração – mantenha a dose atual
Menos que 12,1 nmol/ (350 ng/dl)	Aumente a dose diária em 20,25 mg (1 pressão da válvula dosadora de gel)

A terapia deve ser descontinuada se os níveis sanguíneos de testosterona consistentemente excederem o intervalo normal na menor dose diária de 20,25 mg (1,25 g de gel, equivalente a uma pressão da válvula dosadora) ou se os níveis sanguíneos de testosterona no intervalo normal não forem alcançados com a dose máxima de 81 mg (5 g de gel, equivalente a quatro pressões da válvula dosadora).

Métodos de administração

Uso tópico

O gel deve ser administrado pelo próprio paciente, em pele limpa, seca e saudável sobre a parte superior dos braços e ombros direito e esquerdo.

O gel deve ser simplesmente espalhado sobre a pele suavemente, como uma camada fina. Não é necessário esfregá-lo na pele. Deixe secar por pelo menos 3 a 5 minutos antes de se vestir. Lave as mãos com água e sabão após as aplicações e cubra o local de aplicação com roupa após a secagem do gel. Lave cuidadosamente o local de aplicação com água e sabão antes de qualquer situação em que esteja previsto contato do local de aplicação com a pele de outra pessoa.

Não aplicar na região genital, pois o alto teor de álcool pode causar irritação local.

Para obter uma primeira dose completa, é necessário iniciar a válvula dosadora. Para tanto, com o tubo na posição vertical, pressione lentamente e completamente a válvula dosadora por três vezes. Descarte o gel

liberado nas três primeiras pressões. Somente é necessário iniciar a válvula dosadora antes da primeira dose.

Após o procedimento de iniciação, pressione completamente a válvula dosadora uma vez para liberar 1,25 g deste medicamento na palma da mão e depois aplique na parte superior dos braços e ombros.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia deste medicamento em homens com menos de 18 anos de idade não foi estabelecida. Não há dados disponíveis.

Pacientes idosos

Há experiência limitada em relação à segurança e eficácia do uso de **Androgel®** em pacientes com mais de 65 anos de idade.

Pacientes com disfunção renal ou hepática

Em pacientes com insuficiência cardíaca, hepática ou renal grave, o tratamento com **Androgel®** pode causar edema com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Neste caso, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. A terapia diurética pode ser necessária.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas com este medicamento utilizado nas doses recomendadas foram transtornos psiquiátricos e reações da pele no local de aplicação.

Lista tabulada de eventos adversos

Dados de estudos clínicos:

A tabela abaixo mostra as reações adversas relatadas no período do estudo clínico de Fase III duplo-cego, com duração de 182 dias para este medicamento e mais frequente no grupo tratado com este medicamento do que no grupo placebo (n=40).

Tabela: Frequência de Reações Adversas no Estudo de Fase III deste medicamento

MedDRA Órgão/ Sistema	Reações adversas – Termos preferidos	
	Comum **≥ 1/100 a < 1/10**	**Incomum** **≥ 1/1000 a < 1/100**
Transtornos psiquiátricos	Sintomas emocionais* (oscilações de humor, transtorno afetivo, raiva, agressividade, impaciência, insônia, sonhos anormais, aumento da libido)	
Distúrbios vasculares		Hipertensão maligna, rubor, flebite
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia, distensão abdominal, dor oral
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Reações da pele* (acne, alopecia, pele seca, lesões na pele, dermatite de contato, alterações na cor do cabelo, erupção cutânea, hipersensibilidade no local de aplicação, prurido no local de aplicação)	
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama		Ginecomastia, afecções no mamilo, dor no testículo, aumento da ereção
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Edema
Investigações	Aumento do PSA, aumento do hematócrito ou hemoglobina	

* Eventos agrupados

Por conta do álcool presente no produto, aplicações frequentes na pele podem causar irritação e pele seca.

Experiência pós-comercialização

A tabela a seguir inclui reações adversas identificadas durante o uso pós-aprovação deste medicamento, além de outros efeitos indesejáveis relatados na literatura após o tratamento oral, injetável ou transdérmico de testosterona:

Os efeitos adversos foram classificados em categorias de frequência usando a seguinte convenção: muito frequentes (≥1 / 10); comum (≥1 / 100; <1/10); incomum (≥1 / 1.000; <1/100); raro (≥1 / 10.000; <1 /

1.000); muito raro (<1 / 10.000); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Sistema Órgão/Classe	Muito comum (> 1/10)	Comum (> 1/100 e ≤ 10)	Incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)	Raro (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)	Muito raro (≤ 1/10.000)	Desconhecido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	-	-	-	-	-	Câncer de próstata*
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	-	Alterações em testes laboratoriais (policitemia, lipídeos), hematócrito elevado, contagem de glóbulos vermelhos aumentado, hemoglobina elevada	Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	-	-	-
Distúrbios imunológicos	-	-	Hipersensibilidade			

Distúrbios do metabolismo e da nutrição	-	-	-	-	-	Ganho de peso, alterações eletrolíticas (retenção de sódio, cloro, potássio, cálcio, fosfato inorgânico e água) durante tratamento com altas doses e/ou prolongado
Distúrbios psiquiátricos	-	Distúrbios do humor, incluindo depressão	-	-	-	Irritabilidade
Distúrbios do sistema nervoso	-	Nervosismo	-	-	-	-
Distúrbios vasculares	-	Hipertensão	-	-	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	-	-	-	-	-	Apneia do sono
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Reação no local de aplicação, eritema, acne, pele seca	Prurido	-	-	-	Seborreia, calvície, irritação, cabelo descolorido, erupção cutânea, dermatite, distúrbio da pele

Distúrbios renais e urinários	-	Sintomas urinários, obstrução urinária	-	-	-	-
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Próstata aumentada	Ginecomastia, mastodinia, mudanças na libido, aumento na frequência de ereções; Terapia com preparações com altas doses de testosterona interrompe ou reduz a espermatogênese, diminuindo o tamanho dos testículos, comumente de maneira reversível. Terapia de reposição de testosterona para hipogonadismo pode, em casos raros, causar ereções persistentes e dolorosas (priapismo), câncer de próstata*.	Anormalidades da próstata, distúrbios da próstata	-	-	-

Investigações	-	-	-	-	-	Teste laboratorial anormal, PSA elevado, variação dos níveis de testosterona

* Os dados sobre o risco de câncer de próstata em associação com a terapia com testosterona são inconclusivos

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Apenas um caso de overdose aguda de testosterona injetável foi relatado na literatura. O caso refere-se a um acidente vascular cerebral em um paciente com uma alta concentração plasmática de testosterona de 114 ng/mL (395 nmol/L). Seria muito improvável que alto nível de concentração de testosterona plasmática seja alcançado através da via transdérmica.

Tratamento

O tratamento para overdose consiste na lavagem imediata do local de aplicação e na descontinuação do tratamento, caso seja aconselhado pelo médico.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro 1.8759.0003

Produzido por:

Laboratoires Besins International

Montrouge - França

Importado e Registrado por:

Besins Healthcare Brasil Comercial e Distribuidora de Medicamentos Ltda

Av. Monte Líbano (LOT M II P I LOGÍSTICO), 1.481, Anexo 1.507 – Jardim Ermida I – Jundiaí - SP

CNPJ: 11.082.598/0003-93

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Este produto é controlado pela Portaria n˚344 de 12/05/1998 – Lista C5.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/01/2024.

BESINS HEALTHCARE
By your side, for life

BESINS HEALTHCARE

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/08/2022	4585560/22-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/10/2020	3668865/20-7	11116 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova concentração	22/08/2022	Inclusão Inicial	VP/VPS	16,2 MG/G GEL DERM CT TB PLAS PP OPC X 60 ACIONAMENTOS

23/01/2024	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2023	1143876/23-7	70144 – AFE – Alteração – Modificação na extensão do CNPJ da matriz, exclusivamente em virtude do ato declaratório executivo nº 37/2007 da Receita Federal do Brasil (exceto AFE Produtos para Saúde – por estabelecimento)	29/12/2023	VP: 4, 6, Dizeres Legais VPS: 5, Dizeres Legais	VP e VPS	16,2 MG/G GEL DERM CT TB PLAS PP OPC X 60 ACIONAMENTOS