



ANDROGEL

(testosterona)

BESINS HEALTHCARE BRASIL

Gel
25 mg e 50 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

ANDROGEL® testosterona

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ANDROGEL®
testosterona

APRESENTAÇÕES

GEL

Caixas com 30 envelopes de 2,5g contendo 25 mg de testosterona.

Caixas com 30 envelopes de 5g contendo 50 mg de testosterona.

USO TÓPICO

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

testosterona.....10 mg/g

Excipientes: carbomer 980, miristato de isopropila, etanol 96%, 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 adesivo¹. 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 a do grupo de Androgel® 1% 5 g/dia (552±30 ng/dL) e 1,9 vez

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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/dia 591 ± 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% 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 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 $1,2 \pm 0,3$ 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 ($1,69 \pm 0,29$ kg) e adesivo de testosterona ($1,22 \pm 0,32$ kg), quando comparados com o grupo AndroGel® 1% 5 g/dia ($0,39 \pm 0,32$ 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 ($2,74 \pm 0,28$ kg), quando comparado com o aumento médio dos grupos AndroGel® 1% 5 g/dia ($1,28 \pm 0,32$ kg) e da testosterona em adesivo ($1,20 \pm 0,26$ kg). O aumento médio da massa magra dos pacientes de todos os grupos foi de $1,97 \pm 0,24$ kg no 6º mês, com aumento para $2,93 \pm 0,32$ kg no 18º mês e $2,89 \pm 0,41$ 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 ($-1,05 \pm 0,22$ kg) e AndroGel® 1% 5 g/dia ($-0,90 \pm 0,32$ kg),

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

mas não foi reduzida no grupo da testosterona em adesivo ($-0,01 \pm 0,2$ 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 paratireoideiano (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.

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}.

¹Swerdlow 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.

²Wang C, Swerdlow 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.

³Wang 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 pêlos, 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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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 esteróide em contraste com a terapia androgênica oral. Administração de 5 g de Androgel[®] 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. CONTRA-INDICAÇÕES

Androgel[®] é contra-indicado:

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 contra-indicado 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 ou lactantes sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Androgel[®] 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).

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

Androgel[®] deve ser usado com precaução em pacientes com câncer e em situação de risco de hipercalcemia (e hipercalcúria 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, 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. Androgel[®] deve ser usado com precaução em doentes com hipertensão arterial.

Além das mensurações de testosterona, dos pacientes durante a terapia com andrógeno de longa duração, os seguintes parâmetros laboratoriais devem ser verificados periodicamente: hemoglobina, hematócrito (para detectar policitemia), testes de função hepática e determinação do perfil lipídico.

Androgel[®] 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 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 quando concentrações plasmáticas de testosterona são atingidas após a terapia de reposição.

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.

Androgel[®] 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 pêlos 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 com a limpeza do local da aplicação antes do contato. As seguintes precauções são recomendadas:

Para o paciente:

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

- 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-se antes de qualquer situação em que esse tipo de contato esteja previsto.

O médico deve informar o paciente cuidadosamente sobre o risco de transferência de testosterona 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 estiver 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 parceiro, afim 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.

Crianças

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

Gravidez e lactação

AndroGel[®] é destinado somente para homens.

AndroGel[®] não é indicado para mulheres grávidas ou amamentando.

Não foram realizados ensaios clínicos com este tratamento em mulheres.

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

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 do AndroGel[®]. 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.

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.

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

A administração concomitante de testosterona e ACTH ou corticosteróides 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.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na 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.

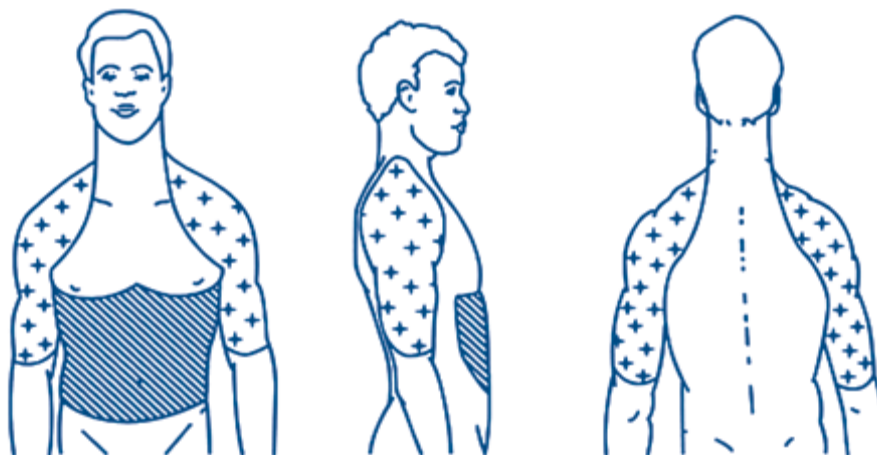
8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 ajuste da posologia deve ser feito em etapas de 2,5 g de gel.

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

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

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

As reações adversas mais frequentes com a dose recomendada de 5 g de gel por dia foram as reações da pele (10%): reação no local da aplicação, eritema, acne e pele seca.

As reações adversas notificadas em 1 a 10% dos pacientes tratados com AndroGel® nos ensaios clínicos controlados estão listadas na tabela a seguir.

Órgão / Sistema	Reações adversas (>1/100,<1/10)
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Alterações em testes laboratoriais (policitemia, lipídeos)
Distúrbios gerais e nas condições do local da aplicação	Dor de cabeça
Distúrbios renais e urinários	Doenças da Próstata
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Ginecomastia, mastodinia
Distúrbios do sistema nervoso	Tonturas, parestesia, amnésia, hiperestesia
Transtornos psiquiátricos	Transtornos de humor
Vasculopatias	Hipertensão
Distúrbios gastro-intestinais	Diarréia
Distúrbios de pele e reações cutâneas	Alopécia, urticária

Ginecomastia, que pode ser persistente, é um achado comum em pacientes tratados para hipogonadismo. De acordo com a literatura, outros efeitos indesejáveis conhecidos têm sido relatados após o tratamento oral ou injetável de testosterona, como listado a seguir:

Órgão / Sistema	Reações adversas
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Ganho de peso, alterações de eletrólitos (retenção de sódio, cloreto, potássio, cálcio, fosfato inorgânico e água) com doses elevadas e/ou tratamento prolongado
Sistema músculo-esquelético	Cãibras
Sistema nervoso	Depressão, nervosismo, hostilidade
Sistema respiratório	Apnéia do sono

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Distúrbios hepatobiliares	Em casos muito raros, icterícia e anormalidades em testes de função hepática
Distúrbios de pele e reações cutâneas	Várias reações cutâneas podem ocorrer, incluindo acne, seborréia e calvície
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	Alterações da libido, aumento da frequência das ereções, terapia com altas doses de testosterona comumente interrompe ou reduz de forma reversível a espermatogênese, reduzindo o tamanho dos testículos; a terapia de reposição de testosterona do hipogonadismo pode, em casos raros, causar, ereções dolorosas persistentes (priapismo), alterações da próstata, câncer de próstata*, obstrução urinária
Distúrbios gerais e nas condições do local de administração	Altas doses ou administração prolongada de testosterona ocasionalmente aumentam a ocorrência de retenção de água e edema; podem ocorrer reações de hipersensibilidade.

*Dados sobre o risco de câncer de próstata em associação com a terapia com testosterona não são conclusivos.

Outros raros conhecidos efeitos indesejáveis associados com doses excessivas de testosterona incluem neoplasias hepáticas. Por causa do álcool contido no produto, aplicações frequentes na pele podem causar irritação e ressecamento da pele.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

Reg. MS Nº 1.8759.0003

Farm. Resp.: Dra. Talita Tonelato Menezes CRF-SP 74.229

Fabricado por:

Besins Manufacturing Belgium S.A

Drogenbos – Bélgica

Embalado por:

Enestia Belgium N.V. Hamont - Achel - Bélgica

Hamont - Achel - Bélgica

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE

Importado e Registrado por:

Besins Healthcare Brasil Comercial e Distribuidora de Medicamentos Ltda

Rua São Sebastião nº 305 – São Paulo – SP

CNPJ: 11.082.598/0001-21

SAC: 0800 777 2430

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Este produto é controlado pela Portaria nº 344 de 12/05/1998 – Lista C5.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/07/2014.



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
-	-	Versão inicial	-	-	Versão inicial	-	-	VP e VPS	Gel 25mg e 50mg