

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

тестостерон, секретирующийся яичками, и его главный метаболит дигидротестостерон относятся к эндогенным андрогенам и отвечают за развитие наружных и внутренних половых органов, а также вторичных половых признаков у мужчин (стимуляция роста волоса, огрубение голоса, развитие либидо), стимулируют анаболизм протеинов, развитие скелетной мускулатуры и распределение жировой ткани, уменьшают экскрецию воды и уровень азота, натрия, калия, хлора и фосфора в моче. Тестостерон не вызывает развития яичек, так как обладает антигонадотропным действием. В некоторых органах-мишенях тестостерон осуществляет свое действие после периферической конверсии в эстрадиол, связывающийся с эстрогеновыми рецепторами в ядрах клеток органов-мишеней, например гипофиза, жировой ткани, мозга, костей, и клеток Лейдига в яичках.

Через кожу абсорбируется 9–14% нанесенной дозы тестостерона. После всасывания тестостерон диффундирует в системную циркуляцию с относительно постоянной концентрацией на протяжении 24 часов.

Концентрация тестостерона в плазме крови повышается с первого часа после нанесения, достигая постоянного уровня со второго дня. После этого суточные изменения концентрации тестостерона имеют амплитуду, характерную для циркадного ритма секреции эндогенного тестостерона. Таким образом, трансдермальный путь введения позволяет избежать пиковых подъемов концентрации препарата в крови, которые возникают после инъекции, и концентраций, превышающих физиологические в печени при пероральном приеме андрогенов.

Введение 5 г препарата обеспечивает повышение концентрации тестостерона в плазме крови приблизительно на 2,5 нг/мл (8,7 нмоль/л). После прекращения приема препарата концентрация тестостерона начинает снижаться приблизительно через 24 ч после последней дозы. Концентрация возвращается к исходному показателю приблизительно через 72–96 ч после введения последней дозы.

Главными активными метаболитами тестостерона являются дегидротестостерон и эстрадиол. Тестостерон выводится преимущественно с мочой, а также с калом в виде конъюгированных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

заместительная гормональная терапия тестостероном у мужчин с недостаточностью эндогенного тестостерона, если его дефицит подтвержден клинически и лабораторно.

ПРИМЕНЕНИЕ

рекомендованная доза для взрослых и пожилых мужчин — 5 г геля (50 мг тестостерона) наносится 1 раз в сутки, желательно в одно и тот же время, утром. Суточная доза подбирается индивидуально, но не должна превышать 10 г геля в сутки. Повышать дозу желательно поэтапно, добавляя по 2,5 г геля. Гель наносится самим пациентом на чистую сухую здоровую кожу на плечах, руках или животе.

После раскрытия пакетика все его содержимое следует выдавить и немедленно нанести на кожу. Гель не следует втирать в кожу, а легкими движениями распределить его на коже тонким слоем. Дать просохнуть на протяжении, по крайней мере, 3–5 мин, прежде чем одеваться. После нанесения геля вымыть руки с мылом. Не следует наносить гель на гениталии (пенис и яички), поскольку спирт в высокой концентрации может вызвать местное раздражение.

Необходимая концентрация тестостерона в плазме крови достигается приблизительно на 2-й день лечения Андрожелем. Чтобы отрегулировать дозу тестостерона, концентрацию тестостерона в сыворотке крови следует измерять утром перед нанесением геля, начиная с 3-го дня приема (целесообразнее через неделю после начала лечения).

Доза может быть снижена, если концентрация тестостерона в плазме крови окажется повышенной. Если концентрация низкая, доза может быть повышена, но не более 10 г геля в сутки. Нет данных о клиническом применении препарата у мужчин в возрасте младше 18 лет. Андрожель не предназначен для применения у детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

диагностированный или подозреваемый рак предстательной железы или рак молочной железы; известная гиперчувствительность к тестостерону или другому компоненту препарата.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

чаще всего при применении рекомендуемой дозы (5 г геля в сутки) могут возникать кожные реакции (10%): раздражение кожи на месте нанесения или эритема, угри, сухость кожи.

Побочные реакции, зафиксированные у 1–<10% пациентов, которые лечились Андрожелем во время контролируемых клинических исследований, указаны в таблице ниже.

Система органов	Частые побочные реакции (>1/100, <1/10)
Система крови и лимфатическая система	Изменения в лабораторных тестах (изменение уровня липидов и количества эритроцитов в плазме крови)
Общие нарушения и в месте введения	Головная боль
Мочевыделительная система	Нарушения со стороны предстательной железы
Репродуктивная система и молочные железы	Гинекомастия, масталгия
Неврологические расстройства	Головокружение, парестезии, амнезия, гиперестезия
Психические расстройства	Нарушение настроения
Сосудистые расстройства	Гипертензия
ЖКТ	Диарея
Кожа и подкожная клетчатка	Алопеция, крапивница

Гинекомастия, которая может быть постоянной, часто встречается у пациентов, которые лечатся по причине гипогонадизма. По данным литературы, другие известные побочные реакции были зафиксированы после лечения пероральными или инъекционными препаратами, содержащими тестостерон. Они указаны в таблице ниже.

Система органов	Побочные реакции
------------------------	-------------------------

Нарушение обмена веществ	Увеличение массы тела, изменение уровня электролитов (задержка натрия, хлорида, калия, кальция, неорганического фосфата и воды) при приеме высоких доз и/или длительной терапии
Опорно-двигательный аппарат	Судороги мышц
Психические расстройства	Раздражительность, депрессия, враждебность
Дыхательная система	Апноэ во время сна
Гепатобилиарная система	В очень редких случаях желтуха и изменение показателей функции печени
Кожа и подкожная клетчатка	Различные кожные реакции, включая акне, себорею и облысение
Репродуктивная система и молочные железы	Изменение либидо, частые эрекции. Терапия высокими дозами препаратов тестостерона часто обратимо останавливает или снижает сперматогенез, вследствие чего уменьшается размер яичек. Заместительная терапия тестостероном в редких случаях может вызвать появление постоянных, болезненных эрекций (приапизм), нарушения со стороны предстательной железы, рак предстательной железы*, непроходимость мочевыводящих путей
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Высокие дозы или длительная терапия тестостероном иногда повышают частоту возникновения задержки жидкости и отеков. Могут возникать реакции гиперчувствительности

*Данные в отношении возникновения рака предстательной железы в связи с терапией тестостероном неубедительны.

Другие редкие известные побочные эффекты, связанные с лечением высокими дозами тестостерона, включают развитие новообразования печени.

Содержащийся в препарате спирт при частом нанесении на кожу может вызвать раздражение и сухость.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

применять только при подтверждении гипогонадизма (гипер- и гипогонадотропного) и исключении другой возможной этиологии симптомов.

Необходимы четкие клинические проявления дефицита тестостерона (клинические проявления регресса вторичных половых признаков, изменение строения тела, астения, снижение либидо, эректильная дисфункция) и подтвержденный результатами двух отдельных исследований уровень тестостерона в крови. В настоящее время не существует единого мнения об изменении концентрации тестостерона в зависимости от возраста, но необходимо иметь в виду, что физиологический уровень тестостерона в крови с возрастом снижается.

В связи с возможными различиями результатов лабораторных исследований все анализы концентрации тестостерона следует делать в одной лаборатории.

Андрожель не предназначен для лечения мужского бесплодия или импотенции.

Перед началом приема тестостерона пациент должен пройти полное обследование для исключения рака предстательной железы. У пациентов, получающих тестостерон, необходимо регулярно проверять состояние предстательной железы и молочных желез соответственно рекомендуемым методикам (пальцевое ректальное исследование, выявление простатспецифического антигена в крови) не менее 1 раза в год, а у пациентов пожилого возраста и у пациентов с факторами риска (клиническими и семейными) — 2 раза в год.

Андрогены могут ускорять прогрессирование субклинического рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии простаты.

Андрожель следует применять с осторожностью у пациентов онкологического профиля с риском возникновения гиперкальциемии (и связанной с ней гиперкальциурией) вследствие метастазирования опухоли в кости. У таких пациентов рекомендуется регулярно проверять концентрацию кальция в сыворотке крови.

У пациентов с тяжелой сердечной, печеночной или почечной недостаточностью лечение Андрожелем может вызвать отек с застойной сердечной недостаточностью или без нее. В таком случае прием препарата следует немедленно прекратить, при необходимости назначить диуретики.

Андрожель следует применять с осторожностью у пациентов с ИБС.

Андрожель может вызвать повышение АД, поэтому его следует назначать с осторожностью пациентам с АГ.

У пациентов, которые продолжительное время лечатся андрогенами, кроме определения уровня тестостерона в плазме крови необходимо периодически проверять такие лабораторные параметры: уровень гемоглобина, гематокрит (для выявления возможной полицитемии), показатели функции печени и профиль липидов.

У пациентов с эпилепсией и мигренью Андрожель применяют с осторожностью, потому что течение данных заболеваний может ухудшиться.

Есть опубликованные данные о повышенном риске апноэ во сне у пациентов с недоразвитием половой системы, которые принимают эфиры тестостерона, особенно у пациентов с факторами риска (ожирение и хронические заболевания дыхательных путей). Повышение чувствительности к инсулину может наблюдаться у пациентов, у которых после заместительной терапии андрогенами достигнут нормальный уровень тестостерона в плазме крови.

Некоторые клинические признаки — раздражительность, нервозность, увеличение массы тела, частые или продолжительные эрекции могут указывать на чрезмерный эффект препарата, что требует коррекции дозы Андрожеля.

Если у пациента возникает тяжелая местная реакция, необходимо пересмотреть целесообразность продолжения терапии.

К вниманию спортсменов! Данный лекарственный препарат содержит активное вещество (тестостерон), которое может дать положительную реакцию в антидопинговых тестах. Андрожель нельзя применять женщинам ввиду возможного вирилизирующего эффекта. *Возможно попадание геля на кожу другого человека.*

Если не соблюдать осторожность, гель с тестостероном может попасть на кожу другого человека при тесном контакте, что может вызвать повышение уровня тестостерона в плазме крови

и появление побочных эффектов (например гипертрихоз, огрубение голоса, нарушение менструального цикла) в случае повторных контактов (неумышленная андрогенизация).

Врач должен информировать пациента об этом риске и необходимости соблюдения мер предосторожности (см. ниже). Андрожель не следует назначать пациентам, у которых повышен риск нарушения мер предосторожности (например при тяжелом алкоголизме, наркомании, тяжелых психических заболеваниях).

Попадание геля на кожу другого человека можно предотвратить ношением одежды, закрывающей место нанесения геля, и принятием душа перед возможным контактом.

Меры предосторожности

Для пациентов: необходимо мыть руки водой с мылом после нанесения геля; прикрывать место нанесения одеждой после того, как гель высохнет; принимать душ перед возможным тесным контактом с другим человеком.

Для людей, которые не лечатся Андрожелем: в случае контакта с местом нанесения геля, которое не было вымыто или прикрыто одеждой, немедленно вымыть участок кожи, на которую мог попасть тестостерон, водой с мылом; сообщить врачу о развитии таких признаков чрезмерной андрогенизации, как угри или изменение роста волос.

Исходя из данных о всасывании тестостерона с Андрожеля *in vitro*, пациентам следует выдерживать не менее 6 ч между нанесением геля и принятием ванны или душа. Эпизодическое принятие ванны или душа в период между 1 и 6 ч после нанесения геля не будет существенно влиять на результат лечения.

Чтобы гарантировать безопасность партнера, пациенту следует рекомендовать, например, делать продолжительный интервал между нанесением Андрожеля и половым актом, надеть футболку, чтобы закрыть место нанесения геля на протяжении контакта, или принять душ перед половым актом.

Кроме того, рекомендуется носить футболку, которая закрывает место нанесения геля, при контакте с детьми, чтобы предотвратить попадание геля на кожу детей.

Женщинам в период беременности следует избегать любого контакта с местами нанесения Андрожеля. Если женщина, с которой контактирует пациент, беременна, необходимо повышенное внимание к мерам безопасности при применении препарата.

Период беременности и кормления грудью. Андрожель предназначен только для лечения мужчин.

Андрожель нельзя применять в период беременности и кормления грудью. Клинические исследования данного лечения у женщин не проводились.

Женщинам в период беременности следует избегать любого контакта с местами нанесения Андрожеля. Препарат может оказывать вирилизующее влияние на плод. В случае контакта следует немедленно вымыть эти участки кожи водой с мылом.

Дети. Андрожель не показан для применения у детей. Клинический опыт применения у мужчин младше 18 лет отсутствует.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Исследования не проводились.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

при одновременном приеме с пероральными антикоагулянтами возможны изменения антикоагулянтной активности (усиление антикоагулянтного эффекта вследствие модификации синтеза печенью факторов коагуляции и конкурентного угнетения связывания с белками плазмы крови). Рекомендуется регулярный контроль протромбинового времени и определения международного нормализованного соотношения (INR). Необходим тщательный контроль за состоянием пациентов, получающих антикоагулянты, особенно в начале применения андрогенов или после их отмены.

При одновременном применении тестостерона с АКТГ или ГКС может повышаться риск появления отеков. Поэтому эти препараты в комбинации следует применять с осторожностью, особенно при заболеваниях сердца, почек и печени.

Андрогены могут снижать уровень тироксинсвязывающего глобулина, приводя к снижению концентрации T_4 в сыворотке и к повышенному усвоению T_3 и T_4 . Однако уровень свободного гормона щитовидной железы остается неизменным и клинические признаки гипотиреоза отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

известен лишь один случай передозировки тестостерона после инъекции. Это касалось нарушения мозгового кровообращения у пациента с высокой концентрацией тестостерона в плазме крови — 114 нг/мл (395 нмоль/л). Маловероятно, что такой высокий уровень тестостерона может быть достигнут при трансдермальном применении.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

при температуре до 25 °С.