

# ANDROLONE® TESTOSTERONA 1%

GEL

Venta bajo receta archivada

USO EXTERNO

Industria Argentina

## FORMULA

Cada 100 g de gel contiene:  
Testosterona..... 1 g  
Alcohol etílico, mristato de isopropilo,  
carbomer 940, trietanolamina y  
agua desionizada c.s.p. .... 100 g

Contiene 61,74 % peso / volumen de etanol.

## ACCION TERAPEUTICA

ANDROLONE® aporta cantidades fisiológicas de testosterona (el principal andrógeno endógeno) por vía transdérmica y en forma continua después de la aplicación sobre la piel.

## INDICACIONES

ANDROLONE® está indicado como terapia de reemplazo hormonal en hombres con ausencia o deficiencia de testosterona endógena:

- Hipogonadismo primario (congénito o adquirido), falla testicular debida a criptorquidia, torsión bilateral, orquitis, orquiectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia, intoxicación por alcohol o metales pesados. Estos hombres generalmente tienen bajos niveles séricos de testosterona y gonadotrofinas (FSH, LH) en un rango superior al normal.
- Hipogonadismo hipogonadotrófico (congénito o adquirido). Deficiencia idiopática de factor de liberación de hormona luteinizante. Deficiencia o daño del eje hipotálamo-hipofisario debido a tumores, traumatismos o radiaciones. Estos hombres presentan niveles séricos bajos de testosterona pero tienen niveles séricos normales o bajos de gonadotrofinas.

## EFFECTOS DE LOS ANDROGENOS

La testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) son responsables del normal crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales masculinos y las encargadas del mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios. Estos efectos incluyen el crecimiento y maduración de la próstata, el pene, las vesículas seminales y el escroto, el desarrollo y distribución del cabello, del vello púbico, torácico, axilar y facial, como así también el engrosamiento de las cuerdas vocales, alargamiento de la laringe y modificaciones en la masa muscular y en la distribución grasa.

El hipogonadismo resulta de una secreción insuficiente de testosterona y se caracteriza por una concentración sérica baja de esta hormona. Los síntomas característicos del hipogonadismo masculino son: impotencia, falta de interés sexual, fatiga, pérdida de energía, depresión, regresión de los caracteres sexuales secundarios y osteoporosis.

Los andrógenos generan un aumento del anabolismo y una disminución del catabolismo proteico, con retención de nitrógeno, sodio, potasio y fósforo y descenso de la secreción urinaria de calcio.

En niños, los andrógenos exógenos aceleran la tasa de crecimiento lineal, pero pueden causar un aumento desproporcionado de la maduración ósea. El uso por tiempo prolongado puede determinar la fusión de los centros de crecimiento epifisarios y la terminación del proceso de crecimiento.

Se ha reportado que el uso de andrógenos produce una estimulación de la producción de glóbulos rojos sanguíneos por mejoramiento de la producción de eritropoyetina.

Durante la administración de andrógenos exógenos, la liberación de testosterona endógena está inhibida por un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la hipófisis. Con dosis altas de andrógenos exógenos, la espermatogénesis puede ser suprimida a través de un mecanismo de retroalimentación negativo hipofisario, con inhibición de la liberación de la hormona folículo estimulante (FSH).

## FARMACOCINETICA

### Absorción

La piel actúa como reservorio para la liberación sostenida de testosterona exógena hacia el sistema circulatorio. ANDROLONE® es un gel que desaparece rápidamente cuando es aplicado sobre la superficie de la piel.

En estudios efectuados con dosis de 10 g de gel (que liberan 100 mg de testosterona), se evidenciaron aumentos en las concentraciones plasmáticas de esta hormona a los 30 minutos de la aplicación, alcanzando valores normales de testosterona en la mayoría de los pacientes dentro de las 4 horas de la aplicación.

La absorción de testosterona continúa por la totalidad de las 24 horas, es decir, durante el período de intervalo entre dosis. Con una simple aplicación diaria del gel, en estudios de seguimiento durante 30, 90 y 180 días después de comenzar el tratamiento, se confirmó que la concentración sérica de testosterona es generalmente mantenida en un rango de eugonadismo (aproximadamente 300 a 1.000 ng/dl).

Cuando el tratamiento es discontinuado, los niveles séricos de testosterona se mantienen en rangos normales por 24 - 48 horas, volviendo a los valores de pretratamiento a partir del 5º día desde la última aplicación.

### Distribución

La testosterona circulante se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.

La fracción que se une a la albúmina fácilmente se disocia y se torna bioactiva. La porción unida a la SHBG no es considerada biológicamente activa.

La capacidad de la testosterona de unirse a la SHBG es alta en los prepúberes, disminuyendo durante la pubertad y en la edad adulta, volviendo a aumentar varias décadas después.

Aproximadamente el 40 % de la testosterona en plasma está unida a la SHBG, el 2 % permanece libre y el resto está unida a la albúmina y a otras proteínas.

### Metabolismo

Existen muchas variaciones en los datos de la vida media de la testosterona reportados en la literatura médica, con un rango entre 10 y 100 minutos.

La testosterona es metabolizada a varios 17-cetoesteroideos, a través de dos diferentes vías.

Los principales metabolitos activos de la testosterona son el estradiol y la dehidrotestosterona (DHT). La DHT se encuentra unida en gran cantidad a la SHBG.

En muchos tejidos la actividad de la testosterona depende de la reducción a DHT, la cual se une a un receptor del citosol. El complejo esteroide-receptor es transportado al núcleo donde comienza la transcripción y los cambios celulares relacionados con la acción androgénica.

En los tejidos reproductivos la DHT es ulteriormente metabolizada en 3-alfa y 3-beta androstanediol.

La concentración de testosterona y de DHT aumentan paralelamente con el uso de ANDROLONE®.

### Excreción

La testosterona aplicada en forma intramuscular es excretada en un 90 % por la orina en forma de conjugados con ácido sulfúrico y glucurónico. El 6 % es excretado por heces, mayormente en forma conjugada.

La inactivación de la testosterona ocurre primariamente en el hígado.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis recomendada en hombres con hipogonadismo para comenzar el tratamiento con ANDROLONE® es de 5 g de gel al 1 %

(equivalente a 50 mg de testosterona), aplicada una vez por día (preferentemente por la mañana) sobre una zona de piel sana,

limpia y seca. Espesar suavemente el gel sobre la piel hasta que no se observen restos del mismo.

Se recomienda valorar los niveles séricos de testosterona aproximadamente 14 días después de iniciar el tratamiento para as-

gurarse que la dosis administrada sea la adecuada. Si la concentración sérica de testosterona está por debajo del rango normal o si no se produjo la respuesta clínica deseada, la dosis diaria de ANDROLONE® puede aumentarse hasta un máximo de 10 g al día, según criterio médico.

### Uso de sobres monodosis

Previa apertura del sobre y colocación del gel en la palma de la mano, se deberá extender el mismo sobre la piel de los hombros, abdomen y/o brazos. La dosis inicial recomendada corresponde a 1 sobre monodosis de 5 g. No aplicar el gel sobre los genitales ni sobre el pecho.

### Uso del pomo con aplicador

Desenrosque la tapa del pomo, inviértala y úsela para abrir el orificio del pomo.

Coloque la boca del aplicador sobre el pico del mismo, cubriendo el comienzo de la rosca. Apriete despacio el pomo y controle que el émbolo del aplicador se desplace, sin derramar contenido, hasta la marca que coincide con la cantidad que usted debe aplicarse, de acuerdo a lo indicado por su médico. Luego de la aplicación, vuelva a colocar la tapa al pomo y tire del émbolo para extraerlo del cuerpo del aplicador. Lave el aplicador con agua tibia hasta remover todo resto de gel que pudo haber quedado en el mismo.

### Luego de la aplicación

Es aconsejable dejar secar la zona durante algunos minutos antes de vestirse o cubrirla con ropa, y lavar las manos con jabón y agua después de haber aplicado ANDROLONE®.

La zona de piel tratada no debe entrar en contacto con la de otra persona a fin de evitar la transferencia de testosterona de persona a persona (ver "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS"). Se aconseja seguir estrictamente las siguientes precauciones para minimizar la posibilidad de exposición secundaria a testosterona a partir de la piel tratada con ANDROLONE®:

- Los niños y las mujeres deben evitar el contacto directo con los sitios de aplicación de ANDROLONE® no cubiertos ni previamente lavados.

- ANDROLONE® debe ser aplicado solamente sobre la piel de los hombros, parte superior de los brazos y/o el abdomen.

- Los pacientes se deben lavar las manos inmediatamente con agua y jabón luego de la aplicación de ANDROLONE®.

- Antes de cualquier situación en la cual se anticipa contacto de piel a piel, el paciente debe lavar exhaustivamente los sitios de aplicación con agua y jabón para eliminar cualquier residuo de testosterona o cubrir los sitios de aplicación con ropa luego de que el gel se secó.

- En el caso de que la piel no lavada o descubierta sobre la cual se haya aplicado ANDROLONE® entre en contacto directo con la piel de otra persona, el área general de contacto de la otra persona debe ser lavada con agua y jabón tan pronto como sea posible.

## CONTRAINDICACIONES

ANDROLONE® está totalmente contraindicado en pacientes de sexo masculino con cáncer de mama o cuando se sospeche o se conozca la existencia de un cáncer de próstata.

ANDROLONE® no está indicado en mujeres. Las mujeres no deben tener contacto directo con el gel, ni con el sitio de aplicación del mismo en los hombres.

ANDROLONE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de los componentes del gel.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Luego de la aplicación del gel e inmediatamente después de su secado, se deberá cubrir el sitio de la aplicación; de esa manera se evitará la transferencia de testosterona a través de la piel a otra persona.

También se deberán lavar las manos con agua y jabón en forma inmediata. Si una zona no lavada o no cubierta en la cual fue aplicado el gel, entra en contacto directo con la piel de otra persona, el área de contacto de la otra persona se deberá lavar con agua y jabón tan pronto como sea posible. Esto es especialmente necesario cuando se trata de mujeres y niños. En experimentos "in vitro" se demostró que los residuos de testosterona, son removidos de la piel con un simple lavado con agua y jabón.

Se han informado casos de exposición secundaria en niños (contacto reiterado con piel de hombres tratados) con virilización como resultado. Los signos y síntomas incluyeron agrandamiento del pene o el clítoris, desarrollo de vello pubiano, aumento de las erecciones y la libido, comportamiento agresivo y edad ósea avanzada. En la mayoría de los casos los signos y síntomas remitieron con la interrupción de la exposición al gel de testosterona. No obstante, en unos pocos casos, los genitales agrandados no retrogradaron completamente al tamaño apropiado para la edad y la edad ósea permaneció ligeramente por encima de la edad cronológica. Asimismo, en mujeres adultas con exposición secundaria han ocurrido cambios en la distribución del vello corporal y otros signos de virilización.

Los pacientes geriátricos tratados con andrógenos pueden ver aumentado el riesgo de desarrollar hiperplasia de próstata o carcinoma prostático. Se deberá efectuar una evaluación prostática para descartar la presencia clínica o subclínica de cáncer de próstata antes de iniciar un tratamiento de reemplazo con testosterona, en pacientes geriátricos o en aquellos casos con características clínicas o demográficas de riesgo aumentado de cáncer de próstata.

El tratamiento con andrógenos puede ocasionar retención hídrica y edemas, pudiendo ser ésta una complicación importante en aquellos pacientes que tienen antecedentes de enfermedad renal, cardíaca o hepática. Al suprimir la droga a veces es necesario implementar una terapéutica con diuréticos.

Ha habido reportes durante la comercialización de eventos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP), en pacientes que usaban productos con testosterona similares a ANDROLONE®. Se deberá evaluar la presencia de TVP en los pacientes que refieran dolor, edema, calor y eritema en miembros inferiores y de EP en aquellos con disnea aguda. Si se sospecha un episodio tromboembólico venoso agudo, se deberá interrumpir el tratamiento con ANDROLONE® y adoptar las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas.

No se han realizado ensayos clínicos de seguridad a largo plazo para evaluar los desenlaces cardiovasculares de la terapia de reemplazo de testosterona en hombres. Hasta ahora, los estudios epidemiológicos y los ensayos aleatorizados controlados no han sido concluyentes para determinar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, tales como infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y muerte cardiovascular con el uso de testosterona versus el no uso. Algunos estudios, pero no todos, han reportado un aumento del riesgo de estos eventos en asociación con el uso de la terapia de reemplazo de testosterona en hombres. Se debe informar a los pacientes de este posible riesgo cuando deciden si usar o continuar usando ANDROLONE®.

Los pacientes con hipogonadismo pueden desarrollar ginecomastia y ésta, ocasionalmente, persistir durante el tratamiento. El tratamiento con testosterona en hombres con hipogonadismo puede incrementar la incidencia de episodios de apnea del sueño en algunos pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad pulmonar crónica y obesidad.

El uso prolongado de altas dosis de 17-alfa-alquil-andrógenos, oralmente activos (por ejemplo: metiltestosterona) ha sido asociado con el desarrollo de neoplasias hepáticas, hepatitis colestásica, ictericia y peliosis hepática. La peliosis hepática puede poner en riesgo la vida o tener complicaciones fatales. No se conoce si la testosterona produce estos efectos adversos.

Se deberá consultar al médico cuando:

- Ocurran muy frecuentes o persistentes erecciones peneanas.
- Se presenten náuseas, vómitos, ictericia, edema pretibial ("hinchazón de tobillos") o disturbios respiratorios, incluyendo los relacionados con el sueño.

ANDROLONE® no debe ser aplicado en el escroto ni sobre piel dañada.

Para una óptima absorción es recomendable postergar la ducha o el baño de inmersión hasta 5 - 6 horas después de la aplicación.

#### Poblaciones especiales

##### Insuficiencia hepática

Se deberá tener especial cuidado en el uso de ANDROLONE® cuando se trate de pacientes con insuficiencia hepática.

##### Uso en Pediatría

No fueron establecidas la seguridad ni la eficacia de ANDROLONE® en pediatría. No utilizar el producto en menores de 18 años.

##### Embarazo

Categoría X. ANDROLONE® está totalmente contraindicado en las mujeres embarazadas. La testosterona puede causar daño fetal y virilización de un feto femenino.

##### Lactancia

ANDROLONE® no está indicado en mujeres.

##### Uso en Geriatría

Los pacientes geriátricos que son tratados con andrógenos tienen un aumento del riesgo de desarrollar hipertrofia benigna de próstata y carcinoma de próstata. Se deberá descartar, previo al tratamiento con ANDROLONE®, la presencia de tumores prostáticos.

##### Carcinogénesis

La testosterona fue estudiada en ratas y ratones, en inyecciones subcutáneas o por implantación.

Los implantes de testosterona en ratones hembras produjeron tumores cérvico-uterinos. Hay evidencia sugestiva que la inyección de testosterona en los ratones hembra incrementó la susceptibilidad al hepatoma e indujo un aumento del número de tumores y un descenso del grado de diferenciación celular en casos de neoplasias hepáticas inducidas por agentes químicos en ratas.

##### Interacciones con drogas

*Insulina:* en pacientes diabéticos, los andrógenos pueden decrecer la glucosa en sangre y disminuir los requerimientos de insulina.

*Propranolol:* en estudios publicados en pacientes tratados con testosterona inyectable se vio un aumento de la depuración de propranolol, disminuyendo de esta manera el efecto del mismo.

*Oxifenbutazona:* la administración con testosterona produjo un aumento de los niveles séricos de oxifenbutazona.

*Corticoideos:* la administración conjunta de testosterona con ACTH o corticoides puede favorecer la aparición de edema. Por lo tanto, tal asociación puede ser riesgosa, particularmente en pacientes con enfermedades cardíacas y hepáticas.

*Anticoagulantes:* los derivados C-17 sustituidos de testosterona, como la metaandrostanolona, hacen decrecer el requerimiento de anticoagulantes. Los pacientes que reciben anticoagulación oral necesitan un estricto control, especialmente al comienzo o finalización del tratamiento.

##### Interacciones con el laboratorio clínico

Los andrógenos pueden hacer decrecer los niveles de la globulina transportadora de tiroxina, resultando en una disminución de los niveles séricos de T<sub>4</sub> total y en un aumento de la captación de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> por resinas. Los niveles de hormona tiroidea libre permanecen sin cambios; de cualquier modo, no hay evidencia de disfunción tiroidea.

#### REACCIONES ADVERSAS

De acuerdo a la dosis utilizada, los eventos adversos más comunes fueron los siguientes: alteración de exámenes de laboratorio, reacciones en el sitio de aplicación, cefaleas, hipertensión y enfermedad prostática.

La alteración de los exámenes complementarios de laboratorio consistió en la elevación del hematocrito o la hemoglobina, hiperlipidemia, aumento de triglicéridos, hipocalcemia, disminución de la HDL, aumento de la glucosa, la creatinina y la bilirrubina total. Las alteraciones prostáticas observadas fueron las siguientes: agrandamiento prostático, hipertrofia benigna de próstata y aumento de los niveles séricos de PSA.

Los eventos adversos que ocurrieron en menos del 1 % de los casos fueron: ansiedad, sequedad de piel, vértigo, amnesia, hirsutismo, desórdenes peneanos, edema periférico, transpiración y vasodilatación.

Durante algunos ensayos clínicos se presentaron reacciones de piel en el sitio de la aplicación, pero éstas no fueron lo suficientemente importantes para tener que abandonar la experiencia.

#### Eventos adversos ocurridos durante el uso de testosterona gel

Eventos adversos	5 g	7,5 g	10 g
Reacción en el sitio de aplicación	5 %	3 %	4 %
Acné	1 %	3 %	8 %
Caída de cabello	1 %	0 %	1 %
Astenia	0 %	3 %	1 %
Depresión	1 %	0 %	1 %
Labilidad emocional	0 %	3 %	3 %
Ginecomastia	1 %	0 %	3 %
Cefalea	4 %	3 %	0 %
Hipertensión	3 %	0 %	3 %
Laboratorio anormal	6 %	5 %	3 %
Disminución de la libido	0 %	3 %	1 %
Nerviosismo	0 %	3 %	1 %
Dolor mamario	1 %	3 %	1 %
Alteraciones prostáticas	3 %	3 %	5 %
Alteraciones testiculares	3 %	0 %	0 %

#### Eventos adversos posibles, probables o definitivamente relacionados con el uso a largo plazo de testosterona gel

Eventos adversos	% de sujetos
Alteraciones de laboratorio	9,3
Piel seca	1,9
Reacción en el sitio de aplicación	5,6
Acné	3,1
Prurito	1,9
Agrandamiento prostático	11,7
Cáncer de próstata	1,2
Síntomas urinarios	3,7
Alteraciones testiculares	1,9
Ginecomastia	2,5
Anemia	2,5