



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

994

BUENOS AIRES, **31 JUL 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004228-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica y,

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) solicita el cambio de condición de expendio y nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente del producto denominado AXIRON / TESTOSTERONA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION TOPICA DERMICA, TESTOSTERONA 30 mg; autorizado por el Certificado N° 57.178 y Disposición N° 3824/13.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Ley N° 16.463 y del Decreto N° 150/92.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que existen en plaza productos con similar formulación y

Handwritten marks:
A large stylized signature or mark on the left side.
Below it, the letters "SP" and "M" written vertically.
To the right of these, a vertical line with a hook at the top, resembling the letter "H".



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

B 994

condición de expendio a la peticionada.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT M° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AXIRON / TESTOSTERONA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION TOPICA DERMICA, TESTOSTERONA 30 mg; a

UP
M
H



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **8994**

cambiar la condición de expendio del producto antes mencionado, la que en lo sucesivo será de VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), propietaria de la Especialidad Medicinal ya mencionada los nuevos proyectos de rótulos de fojas 57, 78 y 99, los prospectos de fojas 58 a 71, 79 a 92 y 100 a 113 y la información para el paciente de fojas 72 a 77, 93 a 98 y 114 a 119.

ARTICULO 3º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3824/13 los rótulos autorizados por la foja 57, los prospectos autorizados por las fojas 58 a 71 y la información para el paciente autorizada por las fojas 72 a 77, de las aprobadas en el artículo 2º, los que integrarán el Anexo de la presente

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.178 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **8 994**

Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004228-17-1

DISPOSICIÓN N° **8 994**

Jfs

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

LP
M



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8.994**, a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.178, y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial /Genérico / s: AXIRON / TESTOSTERONA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION TOPICA DERMICA, TESTOSTERONA 30 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3824/13.

Expediente trámite de autorización: 1-47-0000-018796-12-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Cambio de Condición de Venta	VENTA BAJO RECETA.-	VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.-
Rótulos, prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3824/13 (rótulos, prospectos e información para el paciente).-	Rótulos de fs. 57, 78 y 99, corresponde desglosar fs. 57. Prospectos de fs. 58 a 71, 79 a 92 y 100 a 113, corresponde desglosar de fs. 58 a 71. Información



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

		para el paciente de fs. 72 a 77, 93 a 98 y 114 a 119, corresponde desglosar de fs. 72 a 77.-
--	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Certificado de Autorización N° 57.178, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días del mes de **31 JUL 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-004228-17-1

DISPOSICIÓN N° **8994**

Jfs

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

JUL 2017

8994

DUPLICADO


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

8 994



(PROYECTO DE ROTULO)

Contenido neto: 110ml

TS1975

AXIRON™
TESTOSTERONA
30 mg de testosterona por descarga*
Solución tópica dérmica

Industria Finlandesa

Lilly
Venta bajo receta archivada

*Cada descarga suministra 1,5 ml. de solución.
La bomba dosificadora multidosis es capaz de dispensar 60 dosis (90 ml).

Cada descarga contiene:

Testosterona.....30 mg
Excipientes: etanol, alcohol isopropílico, octisalato y povidona c.s.p..... 1,5 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. No exceda la dosis prescrita.

Indicaciones y Posología: La que el médico indique. A juicio del facultativo. Venta con receta médica.
Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones y otras informaciones: ver inserto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Las soluciones a base de alcohol como AXIRON™ son inflamables. Evitar el fuego, las llamas o el cigarrillo hasta tanto la solución se haya secado. Los frascos dosificadores y aplicadores usados de AXIRON™ deben descartarse en la basura doméstica de forma tal que impida la exposición accidental de niños o mascotas.

Si el sello de seguridad estuviera roto antes del primer uso, no use el producto.
No use este producto luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Fabricado y Acondicionado por: Orion Corporation, Tengströminkatu 8, FI-20360 Turku, Finlandia.

Argentina: Venta bajo receta archivada. Industria Finlandesa. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.178. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc.Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Diego Gastón Mario Prieto, Farmacéutico.

AXIRON™ 110mL. 7 795990 000408
Testosterona 30mg/descarga
624855-1

Lote N°:
Elaboración:
Expiración:

Romina Laurino
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

Marcela Mauriño
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

899



(PROYECTO DE PROSPECTO)
INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

AXIRON™
TESTOSTERONA
30 mg de testosterona por descarga

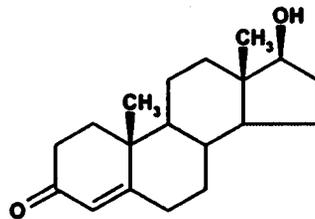
Solución tópica dérmica

Industria Finlandesa

Venta bajo receta archivada

DESCRIPCIÓN

AXIRON™ (Testosterona) solución tópica dérmica es una solución transparente, incolora y de una sola fase que contiene 30 mg de testosterona en 1,5 ml de solución de AXIRON™ para uso tópico en la axila. La sustancia activa farmacológica en AXIRON™ es la testosterona. La testosterona USP es un polvo blanco a prácticamente blanco, cristalino descrito químicamente como 17-beta hidroxandrost-4-en-3-ona. La fórmula empírica es $C_{19}H_{28}O_2$, que corresponde a un peso molecular de 288.4. La fórmula estructural es la siguiente:



Los excipientes son etanol, alcohol isopropílico, octisalato y povidona.

FÓRMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada descarga contiene:

Testosterona 30mg.

Excipientes: Etanol, Alcohol isopropílico, Octisalato y Povidona.

La bomba dispensadora multidosis es capaz de dispensar 60 descargas (90 ml).

Cada descarga suministra 1,5ml de solución.

Para uso tópico y/o axilar solamente con el aplicador incluido.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Andrógenos. Código ATC G03B

CDS09FEB2011 + USPI (PV8152AMP) + USPPI (PV8160AMP)
v4.0 (11May17)

1/14


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

M

INDICACIONES

AXIRON™ es un andrógeno indicado en hombres como terapia de reemplazo para las condiciones asociadas con una deficiencia o ausencia de testosterona endógena.

- **Hipogonadismo primario (congénito o adquirido):** insuficiencia testicular debido a condiciones tales como criptorquidia, torsión bilateral, orquitis, síndrome del escroto vacío, orquiectomía, síndrome de Klinefelter, quimioterapia o daño tóxico proveniente del alcohol o metales pesados. Estos hombres por lo general presentan concentraciones séricas bajas de testosterona y concentraciones de gonadotropina (FSH, LH) superiores al rango normal.

- **Hipogonadismo hipogonadotrófico (congénito o adquirido):** deficiencia idiopática de gonadotropina o de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o lesión hipotálamo-hipotalámica proveniente de tumores, trauma o radiación. Estos hombres presentan concentraciones séricas bajas de testosterona pero las gonadotropinas se ubican dentro del rango normal a bajo.

Limitaciones importantes con respecto al uso: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de AXIRON™ en hombres menores de 18 años [*véase Uso en poblaciones especiales*].

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción.

Los andrógenos endógenos, incluida la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) son responsables del crecimiento y desarrollo normal de los órganos sexuales masculinos y del mantenimiento de las características sexuales secundarias. Estos efectos incluyen el crecimiento y maduración de la próstata, las vesículas seminales, el pene y el escroto; el desarrollo de la distribución del vello masculino, como por ejemplo, el vello facial, púbico, del pecho y de las axilas, el agrandamiento laríngeo, el engrosamiento de las cuerdas vocales, las alteraciones en la musculatura corporal y la distribución de las grasas. La testosterona y la DHT son necesarias para el desarrollo normal de las características sexuales secundarias. El hipogonadismo en hombres es la consecuencia de la secreción insuficiente de la testosterona y está caracterizado por las bajas concentraciones de testosterona sérica. Los signos/ síntomas asociados con el hipogonadismo en hombres incluyen la disfunción eréctil y la disminución del deseo sexual, la fatiga y la pérdida de energía, el estado de ánimo depresivo, la regresión de las características sexuales secundarias y la osteoporosis.

El hipogonadismo en hombres tiene dos etiologías principales. El hipogonadismo primario es provocado por defectos en las gónadas, como por ejemplo, el Síndrome de Klinefelter o la aplasia de células de Leydig, mientras que el hipogonadismo secundario consiste en una insuficiencia del hipotálamo (o hipófisis) para producir una cantidad suficiente de gonadotropinas (FSH, LH).

Farmacodinamia.

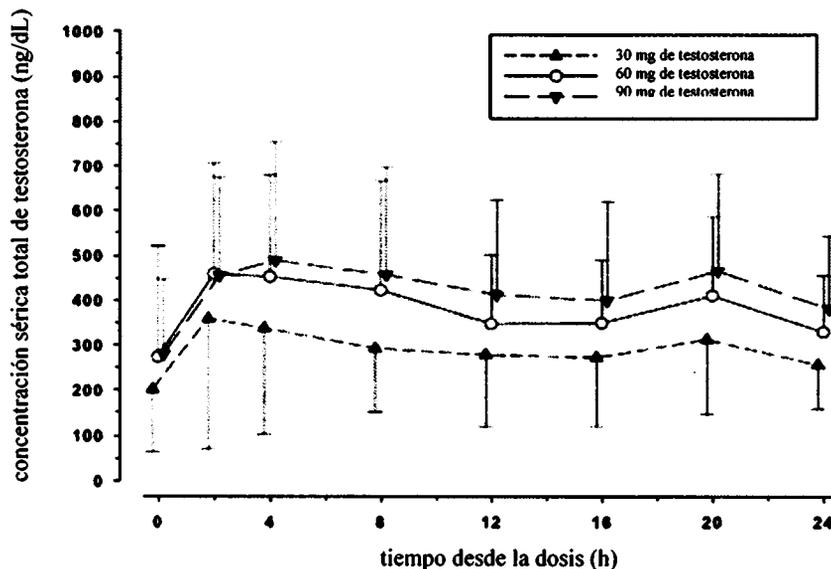
No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos con AXIRON™.

Farmacocinética.

Absorción – AXIRON™ suministra testosterona fisiológica circulante que se aproxima al rango de concentración normal (es decir, 300 – 1050 ng/ dL) observado en hombres sanos después de la aplicación en la axila.

En la piel, el etanol y el alcohol isopropílico se evaporan dejando a la testosterona y al octisalato. La piel actúa como un reservorio a partir del cual la testosterona se libera a la circulación sistémica con el transcurso del tiempo (véase Figura 1). En general, se logra alcanzar concentraciones séricas a estado de equilibrio con aproximadamente 14 días de dosificación diaria.

Figura 1: Concentraciones séricas medias de testosterona (\pm DE) en el Día 7 en pacientes que recibieron una aplicación diaria AXIRON™ de 30 mg, 60 mg o 90 mg de testosterona.



Cuando se suspende el tratamiento con AXIRON™ después de alcanzar el estado de equilibrio, las concentraciones séricas de testosterona regresaron a las concentraciones previas al tratamiento a los 7 – 10 días después de la última aplicación.

Distribución - La testosterona circulante está principalmente unida en el suero a la albúmina y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés). Aproximadamente el 40% de la testosterona en el plasma está unida a SHBG, 2% permanece sin unirse (libre) y el resto está unido a la albúmina y a otras proteínas.

Metabolismo – La testosterona se metaboliza a varios 17-ceto esteroides a través de dos vías diferentes. Los principales metabolitos activos de la testosterona son estradiol y dihidrotestosterona (DHT).

La concentración de DHT aumentó en paralelo con la concentración de testosterona durante el tratamiento con AXIRON™. El índice medio en estado de equilibrio de DHT/T permaneció dentro de los límites normales y osciló entre 0,17 a 0,26 en todas las dosis, en los días 15, 60 y 120.

Excreción – Existe una variación considerable en la vida media de la testosterona, de acuerdo a lo informado en la literatura, que oscila entre 10 y 100 minutos. Aproximadamente el 90% de una dosis de testosterona administrada por vía intramuscular se excreta en la orina como conjugados del ácido sulfúrico y glucurónico de la testosterona y sus metabolitos; aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en las heces, en gran parte sin conjugar. La inactivación de la testosterona ocurre principalmente en el hígado.

Potencial de transferencia de testosterona: Se evaluó el potencial de transferencia de testosterona de hombres que reciben AXIRON™ a mujeres sanas en un estudio clínico realizado con una fórmula de testosterona al 2%. Se trató a 10 hombres con 60 mg (2 descargas) de testosterona en cada axila (la dosis máxima de testosterona de 120 mg). A las 2 horas posteriores a la aplicación de AXIRON™ en los hombres, las mujeres frotaron la parte externa del antebrazo durante 15 minutos en la axila de los hombres. Los hombres habían cubierto la superficie de aplicación con una camiseta (remera, franela). Las concentraciones séricas de testosterona fueron monitoreadas en las mujeres durante 72 horas después del procedimiento de transferencia. Los resultados del estudio indican un aumento del 13% y 17% en la exposición a la testosterona ($ABC_{(0-24)}$) y concentración

8994



máxima de testosterona (C_{max}) respectivamente, comparado al nivel basal en estas mujeres. En un estudio clínico previo realizado con una fórmula con testosterona al 1% bajo similares condiciones de estudio, la transferencia directa entre la piel de una persona a otra demostró un aumento del 131% y del 297% en la exposición a la testosterona ($ABC_{(0-72)}$) y concentración máxima de testosterona (C_{max}) respectivamente, comparada con los hombres que habían cubierto la superficie de aplicación con una camiseta (remera, franela).

Un estudio clínico realizado con una fórmula de testosterona al 2% para evaluar el efecto de la limpieza de la cantidad residual de testosterona en la axila, 10 hombres sanos recibieron 60 mg (2 descargas) de testosterona en cada axila (la dosis máxima de testosterona de 120 mg). Después de 5 minutos de secado, se limpió la axila izquierda con toallas humedecidas en alcohol las cuales fueron sometidas a ensayos respecto del contenido de testosterona. Los hombres debieron ducharse con agua y jabón a los 30 minutos posteriores a la aplicación. Posteriormente, se limpiaron la axila derecha con toallas humedecidas en alcohol, las cuales también fueron sometidas a ensayos respecto del contenido de testosterona. Se recuperó una media (DE) de 3,1 (2,8) mg de testosterona residual (es decir, una reducción del 92,6% comparado con la axila sin lavar) después de lavar esta superficie con agua y jabón. [véase *Posología y Administración y Advertencias y Precauciones*].

Uso de desodorantes y antitranspirantes: En un estudio clínico diseñado en paralelo en el cual se evaluó el efecto de los desodorantes y antitranspirantes en mujeres pre menopáusicas sanas que recibieron dosis de AXIRON™, cada paciente se aplicó una combinación de spray desodorante / antitranspirante (6 pacientes) o en barra (6 pacientes) o un desodorante en spray (6 pacientes) en una única axila 2 minutos previos a la aplicación de 30 mg (1 descarga) de testosterona en la misma axila. Un grupo de control de 6 pacientes solamente se aplicó 30 mg (1 descarga) de testosterona en una única axila. Se recolectaron muestras de sangre durante 72 horas de todos los pacientes después de la administración de AXIRON™. Aunque se observó una disminución de hasta 33% en la exposición de testosterona ($ABC_{(0-72)}$) cuando se utilizaron antitranspirantes o desodorantes 2 minutos antes de la aplicación de AXIRON™, se pueden utilizar antitranspirantes en spray o productos en barra 2 minutos antes de la aplicación de AXIRON™ como parte de la rutina normal, diaria y uniforme [véase *Posología y Administración e Información para el paciente*].

Efecto de la ducha/ lavado: En un estudio clínico diseñado en paralelo para evaluar el efecto de la limpieza en la exposición sistémica a la testosterona, se dosificaron dos grupos de 6 mujeres pre menopáusicas sanas con 30 mg (1 descarga) de testosterona en una sola axila. Los sitios de aplicación en cada grupo fueron lavados con agua y jabón entre 2 o 6 horas después de la aplicación de AXIRON™. Un grupo de control de 6 mujeres se aplicó 30 mg (1 descarga) de testosterona en una sola axila sin lavar el sitio de la aplicación. Se recolectaron muestras de sangre durante 72 horas de todas las pacientes después de la administración de AXIRON™. Se observó una disminución de hasta 35% en la exposición de testosterona ($ABC_{(0-72)}$) cuando se lavaron los sitios de aplicación entre las 2 y 6 horas posteriores a la aplicación de AXIRON™. Se debe indicar a los pacientes que eviten nadar o lavar el sitio de la aplicación hasta las 2 horas posteriores a la aplicación de AXIRON™ [véase *Posología y Administración e Información para el paciente*].

Estudios clínicos en hombres con hipogonadismo.

AXIRON™ fue evaluado en un estudio multicéntrico, abierto de 120 días de duración en el cual participaron 155 hombres hipogonadales en 26 centros de investigación clínica. La mediana de la edad de los pacientes fue de 53 años con un rango de 19 – 78 años. De los 144 pacientes cuya raza fue registrada, 122 de ellos (84,7%) eran caucásicos, 13 (9,0%) eran hispanos, 6 (4,2%) eran afroamericanos, 1 (0,7%) era asiático y 2 (1,4%) tenían su raza registrada como "Otra".

Se impartieron instrucciones a los pacientes para que se aplicaran AXIRON™ sobre la piel limpia, seca y sin lastimaduras y sin estar cubiertos por prendas. La solución se aplicó sobre la superficie

M

8994



axilar. No se les indicó a los pacientes que alteraran su rutina normal de aseo, por ejemplo, afeitarse bajo la axila.

Durante el período inicial del tratamiento con AXIRON™ (Días 1 – 15) los 143 pacientes fueron tratados con 60 mg de testosterona diaria. En el Día 45 del estudio, se mantuvo la misma dosis o bien la dosis fue ajustada hacia arriba o hacia abajo, en base a la concentración sérica promedio de testosterona de 24 horas obtenida el Día 15. En el Día 90 del estudio, se mantuvo la misma dosis o bien la dosis fue ajustada hacia arriba o hacia abajo, en base a la concentración sérica promedio de testosterona de 24 horas obtenida el Día 60.

El Día 120, el 75% de los pacientes que respondieron finalizaron el estudio con la dosis inicial de 60 mg de testosterona, mientras que al 2% se les ajustó la dosis a 30 mg, al 17% se les ajustó la dosis a 90 mg y al 6% se les ajustó la dosis a 120 mg.

El Día 60, el 84,8% de los pacientes presentaba concentraciones totales de testosterona dentro del rango normal. De aquellos que contaban con datos suficientes para el análisis en el día 120, 84,1% contaban con una concentración sérica promedio de testosterona dentro del rango normal de 300 – 1050 ng/dL.

La Tabla 1 presenta un resumen de la proporción de pacientes con concentraciones promedio de testosterona dentro del rango normal en los Días 60 y 120.

Tabla 1: Proporción de pacientes con testosterona sérica promedio total dentro del rango de 300 – 1050 ng/dL y que completaron los 120 días de tratamiento (N = 138 ^a).

Tiempo de evaluación	Estadísticas	Valor
Testosterona basal	Media (DE)	194,6 ng/dL (92,9 ng/dL)
Día 15	Normal ^b	76,1% ^c
	IC de 95%	(69,0%, 83,2%)
Día 60	Normal ^b	84,8%
	IC de 95%	(78,8%, 90,8%)
Día 120	Normal ^b	84,1%
	IC de 95%	(77,9%, 90,2%)

^a Tres pacientes que se retiraron del estudio debido a reacciones adversas fueron incluidos como fallas del tratamiento.

^b Normal representa al porcentaje de pacientes con una concentración promedio de testosterona dentro del rango de 300 – 1050 ng/dL.

^c En el Día 15, el 72,2% de los 90 pacientes de la población en estudio en EE.UU. tenían testosterona sérica promedio dentro del rango de 300 – 1050 ng/dL.

De los 135 pacientes que completaron el tratamiento de 120 días de duración, 123 pacientes lo hicieron sin desviaciones del protocolo. Al día 120, la concentración sérica promedio de testosterona se ubicó dentro del rango normal para 67% de aquellos pacientes a quienes se ajustó la dosis a 30 mg, para 89% de los pacientes con la dosis de 60 mg, para 86% de los pacientes a quienes se ajustó la dosis a 90 mg y para 70% de los pacientes a quienes la dosis se ajustó a 120 mg. La Tabla 2 a continuación presenta un resumen de los datos sobre la concentración de testosterona en pacientes que completaron los 120 días de tratamiento.

M


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA

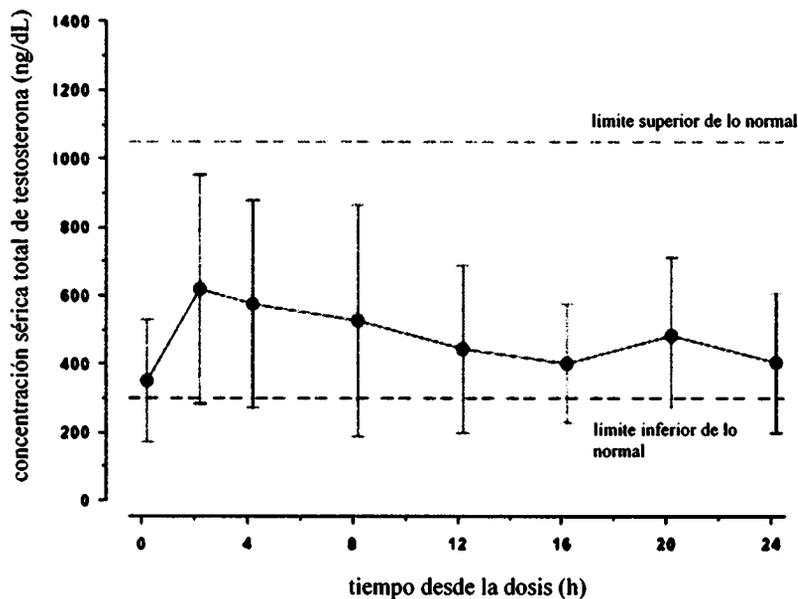

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 2: Media aritmética basal sin ajustes (± DE) de concentraciones séricas de testosterona en estado de equilibrio en los Días 15, 60 y 120 en pacientes que completaron los 120 días de tratamiento.

	Dosis de AXIRON™				
	30 mg	60 mg	90 mg	120 mg	Total
Día 15	[N = 0]	[N = 135]	[N = 0]	[N = 0]	[N = 135]
C _{prom} (ng/dL)	--	456 (± 226)	--	--	456 (± 226)
C _{max} (ng/dL)	--	744 (± 502)	--	--	744 (± 502)
Día 60	[N = 1]	[N = 105]	[N = 29]	[N = 0]	[N = 135]
C _{prom} (ng/dL)	343 (--)	523 (± 207)	368 (± 138)	--	488 (± 204)
C _{max} (ng/dL)	491 (--)	898 (± 664)	646 (± 382)	--	840 (± 620)
Día 120	[N = 3]	[N = 97]	[N = 25]	[N = 10]	[N = 135]
C _{prom} (ng/dL)	493 (± 239)	506 (± 175)	415 (± 165)	390 (± 160)	480 (± 177)
C _{max} (ng/dL)	779 (± 416)	839 (± 436)	664 (± 336)	658 (± 353)	792 (± 417)

La Figura 2 presenta un resumen de los perfiles farmacocinéticos de la testosterona total en los pacientes que completan 120 días de tratamiento con AXIRON™ administrado como 60 mg de testosterona durante los 15 días iniciales seguidos de un posible ajuste de acuerdo con las mediciones de seguimiento de la testosterona.

Figura 2: Concentraciones séricas medias de testosterona en estado de equilibrio (± DE) en el Día 120 (30, 60, 90 o 120 mg de testosterona) en pacientes que completaron 120 días de tratamiento diario con AXIRON™ (N = 135).



POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Dosis inicial y ajuste de dosis

La dosis inicial recomendada de AXIRON™ (testosterona) solución tópica dérmica es de 60 mg de testosterona (2 descargas), aplicada una vez al día.

Para asegurar la dosificación adecuada, se deben medir las concentraciones de testosterona sérica una vez iniciado el tratamiento a fin de asegurarse que se alcanzan las concentraciones deseadas (300 ng/dL- 1050 ng/dL). La dosis de AXIRON™ puede ajustarse en base a la concentración sérica de testosterona obtenida de una sola extracción de sangre realizada entre las 2 y 8 horas posteriores a la aplicación de AXIRON™ y por lo menos 14 días después de iniciar el tratamiento o después del ajuste de la dosis.

Si la concentración sérica obtenida de testosterona es inferior a 300 ng/dL, la dosis diaria de testosterona puede aumentarse de 60 mg (2 descargas) a 90 mg (3 descargas) o de 90 mg a 120 mg (4 descargas). Si la concentración sérica de testosterona excede 1050 ng/dL, la dosis diaria de testosterona debe disminuirse de 60 mg (2 descargas) a 30 mg (1 descarga) de acuerdo a lo indicado por el médico. Si la concentración sérica de testosterona excede regularmente 1050 ng/dL con la menor dosis diaria de 30 mg (1 descarga), se debe suspender el tratamiento con AXIRON™.

El sitio de la aplicación y la dosis de AXIRON™ no son intercambiables con otros productos con testosterona de uso tópico.

Instrucciones de aplicación:

AXIRON™ se aplica en la axila, preferentemente en el mismo horario cada mañana, en la piel limpia, seca e intacta. No se debe aplicar AXIRON™ en otras partes del cuerpo, incluido el escroto, pene, abdomen, hombros o antebrazos. Una vez aplicada la solución, se debe secar por completo el sitio de aplicación antes de que el paciente se vista. Evitar fuego, llamas o el cigarrillo hasta que la solución se seque dado que los productos a base de alcohol como AXIRON™, son inflamables.

AXIRON™ se aplica en la axila usando un aplicador. Cuando se usa AXIRON™ por primera vez, se debe indicar a los pacientes que deben purgar la bomba dosificadora presionándola tres (3) veces; descartar el producto que haya sido dispensado directamente en una pileta, lavamanos o inodoro y luego eliminar el líquido con abundante agua. Este purgado debe realizarse solamente antes del primer uso de cada bomba dosificadora. Una vez purgado, los pacientes deben presionar por completo la bomba dosificadora una vez (una descarga) para poder dispensar 30 mg de testosterona. Para dispensar la solución, colocar la boquilla sobre el aplicador y presionar cuidadosa y completamente al dosificador una vez. Se debe asegurar que el líquido vaya directo al aplicador. El aplicador debe llenarse con no más de 30 mg (1 descarga) de testosterona. Aquella dosis que requiera más de una descarga debe ser aplicada de a incrementos de 30 mg tal como se indica en la Tabla 3.

Sosteniendo al aplicador en forma vertical, los pacientes deben colocarlo en la axila y pasarlo hacia arriba y abajo de la axila. Si la solución se escurre o derrama, puede ser nuevamente colocada en el aplicador. La solución no debe frotarse en la piel con los dedos o la mano. El proceso luego se repite con la aplicación de 30 mg de testosterona (1 descarga) en la otra axila para alcanzar una aplicación total de 60 mg de testosterona. Para los pacientes a quienes se ha recetado la dosis de 90 mg de testosterona, el procedimiento es el mismo, pero se requieren tres aplicaciones. Para la aplicación de una dosis de 120 mg de testosterona, se requieren cuatro aplicaciones alternando la axila derecha y la izquierda para cada aplicación, tal como figura en la Tabla 3. Cuando se repite la aplicación en la misma axila, ésta debe secarse por completo antes de aplicar AXIRON™ por segunda vez.

8994



Después del uso, el aplicador debe enjuagarse, con agua corriente a temperatura ambiente, y luego debe secarse con un papel tisú. El aplicador y la tapa deben colocarse nuevamente en el frasco dosificador para su correcta conservación.

Cuando se utilizan desodorantes o antitranspirantes como parte de un programa regular de higiene personal, estos no deben interferir con la eficacia de AXIRON™ en el tratamiento del hipogonadismo. Si los pacientes usan un antitranspirante o desodorante (barra o a bolilla), entonces el desodorante debe aplicarse antes del AXIRON™ para evitar la contaminación del producto en barra o a bolilla.

Se debe informar a los pacientes que eviten nadar o lavar el sitio de la aplicación hasta transcurridas dos horas posteriores a la aplicación de AXIRON™ [véase *Farmacología Clínica*]

Para reducir la probabilidad de transferencia interpersonal de testosterona, el sitio de la aplicación debe siempre lavarse antes de cualquier contacto entre la piel de dos personas, sin importar el tiempo transcurrido desde la aplicación. [véase *Advertencias y Precauciones*]

AXIRON™
(testosterona) Solución tópica dérmica.

Tabla 3: Técnica de aplicación

Dosis diaria recetada de testosterona	Cantidad de descargas	Aplicación
30 mg	1 (una vez al día)	Aplicar una vez en una axila solamente (izquierda o derecha)
60 mg	2 (una vez al día)	Aplicar una vez en la axila izquierda y después aplicar una vez en la axila derecha
90 mg	3 (una vez al día)	Aplicar una vez en la axila izquierda y una vez en la axila derecha; esperar a que el producto se seque y luego aplicar nuevamente una vez en la axila izquierda o derecha
120 mg	4 (una vez al día)	Aplicar una vez en la axila izquierda y una vez en la axila derecha; esperar a que el producto se seque y luego aplicar nuevamente una vez en la axila izquierda y una vez en la axila derecha

Se deben lavar muy bien las manos con abundante agua y jabón después de la aplicación de AXIRON™ [véase *Advertencias y Precauciones*].

Se deben observar estrictamente las siguientes precauciones a fin de minimizar el potencial de exposición secundaria a la testosterona en la piel tratada con AXIRON™ :

- Las mujeres y los niños deben evitar el contacto con los sitios de aplicación en la piel sin estar cubierta de prendas o sin lavar de hombres que utilizan AXIRON™.
- Los pacientes se deben lavar muy bien las manos con abundante agua y jabón inmediatamente después de la aplicación de AXIRON™.
- Los pacientes deben cubrir el (los) sitio(s) de aplicación con prendas de vestir (por ejemplo, una camiseta / remera / franela) una vez que la solución se haya secado.
- Antes de cualquier situación en la cual puede preverse el contacto de la piel del sitio de la aplicación con la piel otra persona, los pacientes deben lavar muy bien el sitio de la aplicación con agua y jabón a fin de eliminar residuos de la testosterona.

- Si la piel sin lavar o sin estar cubierta de prendas en la cual se hubiera aplicado AXIRON™ entra en contacto directo con la piel de otra persona, la superficie general de contacto de la otra persona debe lavarse con agua y jabón, lo antes posible.

Si bien la transferencia interpersonal de testosterona puede ocurrir con una camiseta (remera, franela) puesta, se ha comprobado que la transferencia puede reducirse significativamente con el uso de una camiseta (remera, franela), y la mayoría de la testosterona residual puede removerse de la superficie de la piel al lavarla con agua y jabón.

CONTRAINDICACIONES

- AXIRON™ está contraindicado en hombres con carcinoma de mama o carcinoma de próstata conocido o sospechado [véase *Advertencias y Precauciones*].
- AXIRON™ está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas o durante la lactancia. AXIRON™ puede provocar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. AXIRON™ puede provocar reacciones adversas serias en los lactantes. Si una mujer embarazada está expuesta a AXIRON™, debe ser informada acerca del daño potencial al feto. [véase *Uso en poblaciones especiales*]]
- Hombres con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Empeoramiento de la hiperplasia prostática benigna y riesgo potencial de cáncer de próstata.

- Monitorear a los pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) respecto del empeoramiento de signos y síntomas de la HPB.
- Los pacientes tratados con Andrógenos pueden presentar un mayor riesgo de cáncer de próstata. Se deben realizar exámenes de cáncer de próstata a los pacientes antes de comenzar con el tratamiento. Se recomienda repetir estos estudios a los 3 o 6 meses después de iniciado el tratamiento, y luego, de acuerdo con las prácticas de evaluación del cáncer de próstata. [véase *Contraindicaciones*]

Potencial de exposición secundaria a la testosterona.

Se han informado casos de exposición secundaria a la testosterona en niños y mujeres con productos con testosterona de uso tópico aplicados en el abdomen o en los antebrazos, incluidos casos de exposición secundaria que provocaron la virilización en niños. Los signos y síntomas incluyeron el agrandamiento del pene o clítoris, la aparición de vello púbico, aumento de las erecciones y libido, conducta agresiva y aumento de la maduración ósea. En la mayoría de los casos, estos signos y síntomas se revirtieron cuando se eliminó la exposición a la testosterona. Sin embargo, en algunos casos, el agrandamiento de los genitales no volvió al tamaño adecuado normal para la edad y la maduración ósea permaneció modestamente superior a la edad cronológica. El riesgo de transferencia se vio aumentado en algunos casos al no observar las precauciones relativas al uso adecuado del producto con testosterona de uso tópico. Los niños y las mujeres deben evitar el contacto con los sitios de aplicación sin lavar o sin estar cubiertos de prendas en hombres que usan AXIRON™ [véase *Posología y Administración, Uso en poblaciones especiales y Farmacología clínica*]

El médico tratante debe prestar atención a los cambios inadecuados en el tamaño de los genitales o en la aparición de vello púbico o libido en niños o los cambios en la distribución del vello corporal,

1994



el aumento significativo del acné u otros signos de virilización en mujeres adultas. Asimismo, se debe alertar al médico tratante respecto de la posibilidad de exposición secundaria a la testosterona. El tratamiento con testosterona debe suspenderse de inmediato por lo menos hasta que se hayan identificado las causas de la virilización. [véase *Posología y Administración* .]

Policitemia.

Los aumentos en el hematocrito, indicativos de los incrementos en los glóbulos rojos, pueden requerir la disminución o suspensión de la testosterona. Se debe verificar el hematocrito antes de iniciar el tratamiento con testosterona. Resultaría adecuado evaluar nuevamente el hematocrito cada 3 a 6 meses después de iniciado el tratamiento con testosterona, y luego, en forma anual. Si el hematocrito se eleva, se debe suspender el tratamiento hasta que el hematocrito disminuya a un nivel aceptable. Un incremento en los glóbulos rojos puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

Uso en mujeres.

Debido a la falta de estudios controlados en mujeres y a los potenciales efectos virilizantes, AXIRON™ no está indicado para su uso en mujeres [véase *Contraindicaciones y Uso en poblaciones especiales*]

Potencial de efectos adversos en la espermatogénesis.

A grandes dosis de andrógenos exógenos, incluido el AXIRON™, se puede suprimir la espermatogénesis mediante la inhibición por retroalimentación de la hormona foliculo estimulante pituitaria (FSH) que posiblemente puede provocar efectos adversos en los parámetros del semen incluido el recuento de espermatozoides.

Efectos adversos hepáticos.

El uso prolongado de elevadas dosis de 17-alfa-alquilo andrógenos orales activos (metiltestosterona) se ha asociado con efectos adversos hepáticos serios (hepatitis peliósica, neoplasmas hepáticos, hepatitis colestásica e ictericia). La hepatitis peliósica puede resultar una complicación con riesgo de vida o fatal. El tratamiento a largo plazo con enantato de testosterona intramuscular ha provocado múltiples adenomas hepáticos. Se desconoce si AXIRON™ provoca estos efectos adversos.

Edema.

Los andrógenos, incluido el AXIRON™, pueden favorecer la retención de sodio y agua. El edema, con insuficiencia cardíaca congestiva o sin ella, puede resultar una complicación seria en pacientes con enfermedades cardíacas, renales o hepáticas. [véase *Reacciones adversas*].

Ginecomastia.

Puede aparecer ginecomastia y puede persistir en pacientes tratados por hipogonadismo con andrógenos, incluido AXIRON™.

Apnea del sueño.

El tratamiento con testosterona de hombres hipogonadales puede potenciar la apnea del sueño en algunos pacientes, en especial en aquellos con factores de riesgo tales como obesidad y enfermedad pulmonar crónica.

Lípidos.

Los cambios en el perfil de los lípidos séricos pueden requerir el ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento con testosterona.

Hipercalcemia.

Los andrógenos, incluido AXIRON™, deben ser utilizados con cuidado en los pacientes con cáncer con riesgo de hipercalcemia (e hipercalciuria asociada). Se recomienda realizar un monitoreo periódico de las concentraciones séricas de calcio en estos pacientes.

Disminución de la globulina transportadora de tiroxina.

Los andrógenos, incluido AXIRON™, pueden disminuir las concentraciones de las globulinas transportadoras de tiroxina, provocando una disminución de la concentración sérica total de T4 y el

M


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

8994



aumento de la recaptación de T3 y T4 por resina. Sin embargo la concentración de hormona tiroidea libre permanece sin cambios y no existen evidencias clínicas de disfunción tiroidea.

Inflamabilidad.

Los productos a base de alcohol, incluido AXIRON™, son inflamables; por lo tanto, se debe informar a los pacientes que eviten el fuego, las llamas o los cigarrillos, hasta tanto la dosis aplicada de AXIRON™ esté seca.

Uso en Poblaciones Especiales

Embarazo.

Embarazo categoría X [véase *Contraindicaciones*] – AXIRON™ está contraindicado durante el embarazo o en mujeres que pueden quedar embarazadas. La testosterona es teratogénica y puede provocar daño fetal. La exposición de un feto femenino a los andrógenos puede provocar diversos niveles de virilización. Si se utiliza esta droga durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras se aplica este fármaco, se le debe informar acerca del potencial riesgo al feto.

Lactancia.

Aunque se desconoce la cantidad de testosterona que se transfiere a la leche humana, AXIRON™ está contraindicado en mujeres durante el período de lactancia debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes. La testosterona y otros andrógenos pueden afectar en forma adversa a la lactancia. [véase *Contraindicaciones*]

Uso en pediatría.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de AXIRON™ en hombres menores de 18 años de edad. El uso inadecuado puede provocar la aceleración de la maduración ósea y el cierre prematuro de la epífisis.

Uso en adultos de edad avanzada.

No participaron una cantidad suficiente de pacientes adultos de edad avanzada en estudios clínicos controlados utilizando AXIRON™ como para establecer si la eficacia en aquellas personas mayores de 65 años de edad difiere de aquella en pacientes más jóvenes. De los 155 pacientes participantes en el estudio clínico pivote que utilizaron AXIRON™, 21 de ellos eran mayores de 65 años. Adicionalmente, no existen suficientes datos de seguridad a largo plazo en estos pacientes que utilizan AXIRON™ para evaluar el potencial aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular o cáncer de próstata.

Insuficiencia renal.

No se han realizado estudios formales que involucren a pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

No se han realizado estudios formales que involucren a pacientes con insuficiencia hepática.

Uso en hombres con Índice de Masa Corporal (IMC) > 35 kg/m².

No se han establecido la eficacia y la seguridad de AXIRON™ en hombres con un IMC > 35 kg/m².

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

La testosterona ha sido sometida a pruebas mediante inyección subcutánea e implantación en ratones y ratas. En ratones, el implante indujo tumores de cuello de útero que hicieron metástasis en algunos casos. Existe una cantidad sugerente de evidencias acerca de que las inyecciones de testosterona en algunas cepas de ratones hembra aumentan su susceptibilidad al hepatoma. También se sabe que la testosterona aumenta la cantidad de tumores y disminuye el nivel de diferenciación de carcinomas de hígado inducidos químicamente en ratas. La testosterona arrojó resultados negativos en Ames *in vitro* y en ensayos de micro núcleo *in vivo* en ratones. Se ha informado que la administración de testosterona exógena suprime la espermatogénesis en la rata, el perro y en primates no humanos, que pudo revertirse ante la suspensión del tratamiento.


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

M

ABUSO Y DEPENDENCIA DE FÁRMACOS

Abuso.

Existe el abuso de esteroides anabólicos tales como la testosterona. El abuso está por lo general asociado con efectos físicos y psicológicos adversos.

Dependencia.

Aunque la dependencia al fármaco no se encuentra documentada en individuos que utilizan dosis terapéuticas de esteroides anabólicos para las indicaciones aprobadas, se observa la dependencia en ciertos individuos que abusan con elevadas dosis de esteroides anabólicos. En general, la dependencia de esteroides anabólicos está caracterizada por lo menos por tres de los siguientes factores:

- Administración de una cantidad del fármaco mayor a lo establecido.
- Uso continuo del fármaco a pesar de problemas médicos y sociales.
- Una significativa cantidad de tiempo invertida para obtener cantidades adecuadas del fármaco.
- Deseo de esteroides anabólicos cuando se interrumpe el suministro del fármaco.
- Dificultad para suspender el uso del fármaco a pesar del deseo y de los intentos de así hacerlo.
- Experimentar síndrome de abstinencia cuando se suspende el uso de esteroides anabólicos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Insulina.

Pueden ocurrir cambios en la sensibilidad a la insulina o el control glucémico en pacientes tratados con andrógenos. En los pacientes diabéticos, los efectos metabólicos de los andrógenos pueden disminuir la glucosa en sangre y por lo tanto, el requerimiento de insulina.

Anticoagulantes orales.

Pueden observarse cambios en la actividad anticoagulante con andrógenos. El monitoreo más frecuente del RIN y del tiempo de protrombina está recomendado en pacientes que reciben anticoagulantes, en especial al inicio y finalización del tratamiento con andrógenos.

Corticoesteroides.

El uso concomitante de testosterona con ACTH o con corticoesteroides puede provocar el aumento en la retención de líquidos y debe monitorearse cuidadosamente, en particular en pacientes con enfermedades cardíacas, renales o hepáticas.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en estudios clínicos.

Dado que los estudios clínicos se realizan bajo una diversidad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse en forma directa con los índices en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Estudios clínicos en hombres hipogonadales.

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas derivadas del tratamiento que fueron informadas por ya sea > 4% de 155 pacientes en el estudio de Fase 3 de 120 días o por > 4% de 71 pacientes que continuaron usando AXIRON™ por un período de hasta 180 días. Esta información refleja la experiencia principalmente con una dosis de testosterona de 60 mg, que fue administrada a todos los pacientes al inicio del estudio, y que fue la dosis de mantenimiento para 97 pacientes. Sin embargo, las dosis utilizadas oscilaron de 30 mg a 120 mg.

Tabla 4: Reacciones adversas observadas con el uso de AXIRON™ ya sea en el estudio clínico de 120 días o en la extensión de hasta 180 días (>4%)

Evento	120 días (155 pacientes)	180 días (71 pacientes)
Irritación en el sitio de aplicación	11 (7%)	6 (8%)
Eritema en el sitio de aplicación	8 (5%)	5 (7%)
Cefalea	8 (5%)	4 (6%)
Aumento del hematocrito	6 (4%)	5 (7%)
Diarrea	4 (3%)	3 (4%)
Vómitos	4 (3%)	3 (4%)
Aumento de PSA (antígeno prostático específico)	2 (1%)	3 (4%)

Otras reacciones adversas menos comunes informadas por lo menos por 2 pacientes en el estudio de 120 días de duración incluyeron: edema en el sitio de aplicación, calor en el sitio de aplicación, aumento de la hemoglobina, hipertensión, eritema (general), aumento de la glucosa en sangre, acné, nasofaringitis, ira y ansiedad. Otras reacciones adversas menos comunes informadas en menos del 1% de los pacientes en el estudio de 120 días de duración incluyeron: astenia, labilidad afectiva, foliculitis, aumento del lagrimeo, sensibilidad de las mamas, aumento de la presión arterial, incremento de la testosterona en sangre, neoplasma de próstata y recuento elevado de glóbulos rojos. Durante el estudio de 120 días de duración, un paciente suspendió el tratamiento debido a labilidad afectiva/ ira que se consideró posiblemente relacionada a la administración de AXIRON™.

Durante el estudio clínico de 120 días de duración se evidenció un incremento en los valores medios de PSA de $0,13 \pm 0,68$ ng/ ml en comparación con los valores basales. Al finalizar la extensión del estudio clínico de 180 días de duración, se manifestó un incremento general en los valores medios de PSA de $0,1 \pm 0,54$ ng/ ml.

Después del estudio de 120 días de duración, setenta y un (71) pacientes ingresaron en una extensión de dos meses del estudio de AXIRON™. Dos pacientes (3%) experimentaron reacciones adversas que provocaron la suspensión del tratamiento durante el período que abarcó desde el Día 120 al Día 180. Estas reacciones fueron las siguientes: un paciente con irritación en el sitio de aplicación (considerada posiblemente relacionada con la aplicación de AXIRON™) y un paciente con piel seca y eritema, pero no en el sitio de aplicación (considerada no relacionada con la administración de AXIRON™) y eritema en el sitio de aplicación (considerada posiblemente relacionada con la aplicación de AXIRON™).

No se informaron reacciones adversas serias a AXIRON™ durante el estudio de 120 días o con la extensión a 180 días.

SOBREDOSIS

No se han informado casos de sobredosis de AXIRON™ en los estudios clínicos. Existe un informe de sobredosis aguda mediante una inyección de enantato de testosterona: concentraciones de testosterona de hasta 11.400 ng/dL estuvieron implicadas en un accidente cerebrovascular. El tratamiento de la sobredosis debería consistir en la suspensión de AXIRON™ junto con los cuidados sintomáticos y de respaldo adecuados.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247

8994



Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777

PRESENTACIONES

AXIRON™ (testosterona) solución tópica dérmica está disponible como una bomba dosificadora que contiene 110 mL de solución. El dosificador puede dispensar 90 mL de solución en 60 descargas. Una descarga suministra 30 mg de testosterona en 1,5 mL de solución. Cada bomba dosificadora se provee con un aplicador. Ni el frasco dosificador ni el aplicador contienen látex.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Los frascos dosificadores y aplicadores usados de AXIRON™ deben descartarse en la basura doméstica de forma tal que impida la exposición accidental de niños o mascotas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No use este producto luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACIÓN MÉDICA.

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA.

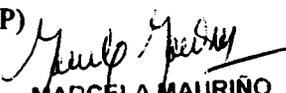
Fabricado y Acondicionado por: Orion Corporation, Tengströminkatu 8, FI-20360 Turku, Finlandia.

Argentina: Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.57.178. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. Venta bajo receta archivada. Industria Finlandesa. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Diego Gastón Mario Prieto Farmacéutico.

Fecha de la última actualización: __/__/__

CDS09FEB2011 + USPI (PV8152AMP) + USPPI (PV8160AMP)
v4.0 (11May17)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

14/14





8994

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AXIRON™ TESTOSTERONA 30 mg de testosterona por descarga

Solución tópica dérmica

Industria Finlandesa

Venta bajo receta archivada

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico ó farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

1. ¿CUAL ES LA INFORMACIÓN MAS IMPORTANTE QUE DEBO SABER ACERCA DE AXIRON™ ?

AXIRON™ puede transferirse de un cuerpo a otro. Esto puede suceder si otras personas entran en contacto con la superficie de la piel en la cual se colocó AXIRON™.

Signos inesperados de pubertad (como por ejemplo, vello púbico) ocurrieron en niños menores que estuvieron expuestos en forma accidental a la testosterona por medio del contacto con la piel de hombres que utilizan productos con testosterona de uso tópico, tal como AXIRON™.

- **Las mujeres y los niños deben evitar el contacto con las superficies de la piel donde se haya aplicado AXIRON™, que no estén cubiertas con prendas de vestir o que no se hayan lavado. Si una mujer o un niño entran en contacto con la superficie de aplicación, la superficie de contacto de la mujer o el niño debe lavarse muy bien con abundante agua y jabón de inmediato.**
- Para minimizar el riesgo de transferencia de AXIRON™ de su cuerpo a otros, se deben observar estas instrucciones importantes:
 - Aplicar AXIRON™ **solamente** en las axilas.
 - Lavarse muy bien las manos con abundante agua y jabón **inmediatamente** después de la aplicación de AXIRON™.
 - Una vez que la solución se haya secado, **cubrir la superficie de aplicación con prendas de vestir**. Mantener la superficie cubierta hasta que se haya lavado bien dicha superficie o bien, hasta después de la ducha.
 - Si se prevé el contacto directo de la piel del sitio de la aplicación con la piel otra persona, primero se debe lavar muy bien el sitio de la aplicación con agua y jabón.

Suspenda el uso de AXIRON™ y consulte al profesional de la salud de inmediato si usted observa signos y síntomas en un niño o en una mujer que puedan haber ocurrido a través de la exposición accidental a AXIRON™ :

Los siguientes signos y síntomas pueden aparecer en niños:

- Agrandamiento del pene o clítoris
- Desarrollo prematuro del vello púbico
- Aumento de las erecciones o del impulso sexual
- Conducta agresiva

Los signos y síntomas en mujeres pueden incluir:

- Cambios en el vello corporal

CDS09FEB2011 + USPI (PV8152AMP) + USPI (PV8160AMP)
v4.0 (11May17)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

1/6

8994



- Un gran aumento del acné

2. ¿QUE ES AXIRON™ ?

AXIRON™ es un medicamento que requiere receta médica, que contiene testosterona. AXIRON™ se utiliza para tratar a los hombres adultos que tienen bajos niveles de testosterona, o que directamente no tienen testosterona.

Su profesional de la salud realizará un análisis de su sangre antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con AXIRON™.

Se desconoce si AXIRON™ es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad. El uso indebido de AXIRON™ puede afectar el crecimiento óseo en niños.

Conserve AXIRON™ en un sitio seguro para protegerlo. Nunca le entregue AXIRON™ a un tercero, inclusive si presenta síntomas iguales a los suyos.

AXIRON™ no debe emplearse en mujeres.

3. ¿QUIENES NO DEBEN USAR AXIRON™ ?

No use AXIRON™ si:

- Usted tiene cáncer de mama
- Usted tiene cáncer de próstata o sospecha de padecer esta enfermedad
- Usted está embarazada, o puede quedar embarazada o está amamantando. AXIRON™ puede dañar a su feto o a su bebé durante la lactancia.

Las mujeres que están embarazadas o que pueden quedar embarazadas deben evitar el contacto con la superficie de la piel en la cual se aplicó AXIRON™.

Consulte con su profesional de la salud antes de la administración de este medicamento si usted padece algunas de las condiciones arriba mencionadas

4. QUE LE DEBO COMENTAR A MI MÉDICO TRATANTE ANTES DE USAR AXIRON™ ?

Antes de usar AXIRON™, debe informarle lo siguiente a su médico:

- Si usted tiene cáncer de mama
- Si usted tiene cáncer de próstata o sospecha de padecer esta enfermedad.
- Si usted tiene problemas urinarios debido a un agrandamiento de la próstata
- Si usted padece problemas cardíacos
- Si usted tiene problemas hepáticos o renales
- Si usted tiene problemas respiratorios mientras duerme (apnea del sueño)
- Si usted padece otros problemas médicos

Debe informar a su médico acerca de todos los medicamentos que ingiere, incluidos aquellos que se expenden bajo receta o que son de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

El uso de AXIRON™ con otros medicamentos puede provocar interacciones.

En especial, debe informar a su médico si recibe:

- Insulina
- Medicamentos que disminuyen la coagulación sanguínea
- Corticoesteroides.

CDS09FEB2011 + USPI (PV8152AMP) + USPPi (PV8160AMP)
v4.0 (11May17)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

2/6

M

Usted debe tener conocimiento de los medicamentos que recibe. Debe solicitar a su médico o farmacéutico una lista de todos los medicamentos, si usted no está seguro. Debe conservar la lista y mostrarla a su médico y farmacéutico cuando compre un nuevo medicamento.

5. COMO DEBO USAR AXIRON™ ?

- Es importante que se aplique AXIRON™ exactamente como su médico tratante le haya indicado.
- Su médico tratante le informará la cantidad de AXIRON™ que debe aplicarse y cuándo debe hacerlo.
- Su médico tratante puede modificar la dosis de AXIRON™ . No modifique la dosis de AXIRON™ sin primero consultar con su médico.
- **AXIRON™ debe aplicarse solamente en las axilas.** No se aplique AXIRON™ en otras partes del cuerpo tales como la zona abdominal (abdomen), pene, escroto, hombros o antebrazos.
- No se aplique AXIRON™ con los dedos o las manos.
- Se debe aplicar AXIRON™ aproximadamente en el mismo horario todas las mañanas. AXIRON™ debe aplicarse después de la ducha o del baño.
- Evite nadar o bañarse durante por lo menos 2 horas después de aplicarse AXIRON™ .
- Usted puede usar un antitranspirante o desodorante antes de aplicarse AXIRON™ . Si usa un antitranspirante o un desodorante, entonces debe aplicárselo por lo menos 2 minutos antes de la aplicación de AXIRON™ .
- **AXIRON™ es inflamable hasta tanto se seque. Deje que AXIRON™ se seque antes de fumar, o acercarse a las llamas.**
- **Evite salpicar el producto en los ojos. En caso de contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua. Si la irritación persiste, consultar al médico.**

Aplicación de AXIRON™



AXIRON
Figura 1

- Antes de usar un nuevo frasco dosificador de AXIRON™ por primera vez, se debe purgar. Para purgar el frasco dosificador de AXIRON™, presionar suavemente la bomba dosificadora tres veces. No se debe usar el AXIRON™ que extrajo durante la purga. Debe eliminarlo en la pileta (lavamanos) para evitar la exposición accidental de terceros. Ahora el dosificador de AXIRON™ está listo para su uso.

Use AXIRON™ exactamente como su médico tratante le indicó. Su médico tratante le indicará la dosis de AXIRON™ que es correcta para usted. Aplique su dosis correctamente siguiendo las instrucciones de aplicación que aparecen en la tabla a continuación.

AXIRON™
(Testosterona) solución tópica dérmica

Encuentre la dosis recetada por su médico	Cada aplicación es igual a una presión del dosificador
30 mg	Aplicar 1 vez en una axila solamente (izquierda o derecha)
60 mg	Aplicar 2 veces: una vez en la axila izquierda y una vez en la axila derecha
90 mg	Aplicar 3 veces: una vez en la axila izquierda y una vez en la axila derecha; esperar a que el producto se seque y luego aplicar nuevamente una vez en la axila izquierda o derecha
120 mg	Aplicar 4 veces: una vez en la axila izquierda y una vez en la axila derecha; esperar a que el producto se seque y luego aplicar nuevamente una vez en la axila izquierda y una vez en la axila derecha

Antes de aplicar AXIRON™, asegúrese de que su axila esté limpia, seca y que no existan lastimaduras.



Figura 2

- Retire la tapa y el aplicador del dosificador. Luego coloque la boquilla sobre el aplicador y presione cuidadosamente el dosificador una vez (véase Figura 2)



Figura 3

- Para aplicar la solución de AXIRON™, sostenga el aplicador en forma vertical, colóquelo en la zona de aplicación de la axila y páselo hacia arriba y abajo de la axila (figura 3).
- Si AXIRON™ se escurre o derrama, colocarlo nuevamente en el aplicador. La solución no debe frotarse en la piel con los dedos o la mano una vez que se haya aplicado.
- El sitio de aplicación debe secarse por completo antes de colocarse una prenda de vestir.
- Después de la aplicación de AXIRON™, el aplicador debe enjuagarse con agua corriente a temperatura ambiente y luego debe secarse con un papel tisú. El aplicador y la tapa deben colocarse nuevamente en el frasco dosificador cuidadosamente, y debe asegurarse de conservar el frasco dosificador en un lugar seguro.
- Limpiar toda la solución que se hubiera derramado de superficies tales como la pileta, el lavamanos o el piso para asegurarse de que terceros no entren en contacto con el producto.
- Lávese las manos con agua y jabón de inmediato.

6. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS COLATERALES DE AXIRON™?
Véase también, “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de AXIRON™?”

AXIRON™ puede provocar efectos colaterales serios incluyendo los siguientes:

- Si usted ya padece un agrandamiento de la glándula prostática, sus signos y síntomas pueden empeorar con el uso de AXIRON™. Estos pueden incluir lo siguiente:
 - aumento de la micción nocturna
 - dificultad para comenzar a orinar
 - tener que orinar muchas veces por día
 - sentir la necesidad acuciante de ir al baño de inmediato
 - tener accidentes urinarios
 - ser incapaz de orinar, o tener un flujo de micción débil
- **Posible aumento del riesgo de padecer cáncer de próstata.** Su médico debe realizar estudios para evaluar si usted padece cáncer de próstata u otros problemas de próstata antes de comenzar el tratamiento con AXIRON™ y durante el transcurso del mismo.
- **A dosis elevadas, AXIRON™ puede disminuir el recuento de espermatozoides.**
- **Hinchazón en los tobillos, pies o el cuerpo.**
- **Agrandamiento mamario o dolor de mamas.**
- **Problemas respiratorios mientras duerme (apnea del sueño).**
- **Coágulos de sangre en las piernas.** Esto puede incluir dolor, entumecimiento o enrojecimiento de las piernas

Consulte con su profesional de la salud de inmediato si usted padece algunos de los efectos adversos serios enumerados arriba.

Los efectos adversos más comunes con AXIRON™ incluyen los siguientes:

- Irritación o enrojecimiento de la piel donde se aplica AXIRON™.
- Aumento en el recuento de glóbulos rojos.
- Cefalea
- Diarrea

7668



- Vómitos.
- Aumento del nivel del Antígeno Prostático Específico en sangre (un examen para evaluar el cáncer de próstata).

Otros efectos colaterales incluyen una cantidad de erecciones superiores a lo normal para usted o erecciones que persisten durante un período de tiempo prolongado.

Usted debe informar a su profesional de la salud si padece algún efecto colateral que presente molestias o que no se termine.

Estos no son todos los efectos colaterales posibles de AXIRON™. Por más información, consulte con su médico o farmacéutico.

Consulte con su médico acerca de los efectos colaterales.

7. ¿COMO DEBO ALMACENAR AXIRON™ ?

Mantener AXIRON™ fuera del alcance de los niños.

Conservar AXIRON™ a temperatura ambiente no mayor a 30°C.

Cuando deseche el frasco dosificador, debe descartar en forma segura todas las partes de AXIRON™, incluido el frasco dosificador, el aplicador y la tapa. Tenga cuidado de evitar la exposición accidental de niños o mascotas.

Mantener AXIRON™ lejos del fuego.

8. ¿QUE INGREDIENTES CONTIENE AXIRON™?

Sustancia activa: testosterona.

Excipientes: etanol, alcohol isopropílico, octisalato y povidona.

Ni el frasco dosificador ni el aplicador contienen látex.

Argentina: Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.57.178. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. Venta bajo receta archivada. Industria Finlandesa. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Argentina) Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Diego Gastón Mario Prieto Farmacéutico.

Fecha de la última actualización: __/__/__

CDS09FEB2011 + USPI (PV8152AMP) + USPPI (PV8160AMP)
v4.0 (11May17)


ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC. ARGENTINA


MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

6/6