

# **AXERON<sup>TM</sup>**

**Eli Lilly do Brasil Ltda.**

**Solução tópica a 2% contendo 30 mg de testosterona em  
1,5 mL de solução**

**APRESENTAÇÕES**

AXERON (testosterona) é apresentado na forma de solução tópica a 2%, transparente, incolor, de fase única contendo 30 mg de testosterona em 1,5 mL de solução para administração tópica nas axilas. É fornecido com uma bomba dosadora contendo 110 mL, capaz de fornecer 90 mL da solução em 60 aplicações. Cada bomba dosadora é fornecida com um aplicador.

**EXCLUSIVAMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA****USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada mL contém:

testosterona.....20 mg

Excipientes: Álcool etílico (71% v/v), álcool isopropílico (30% v/v), octissalato e povidona.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****INDICAÇÕES**

AXERON é indicado como terapia de reposição de testosterona. A testosterona solução tópica a 2% é um andrógeno indicado como terapia de reposição para as condições associadas à deficiência ou ausência de testosterona endógena em homens adultos.

**RESULTADOS DE EFICÁCIA**

AXERON foi avaliado em um estudo multicêntrico, aberto, de 120 dias que envolveu 155 homens hipogonádicos em 26 centros de pesquisa clínica. A idade média dos indivíduos era de 53 anos com uma variação de 19 a 78 anos. Dos 144 indivíduos cuja etnia foi registrada, 122 (84,7%) eram caucasianos, 13 (9,0%) hispânicos, 6 (4,2%) afro-americanos, 1 (0,7%) asiático e 2 (1,4%) com etnia classificada como “Outra”.

Os pacientes foram instruídos a aplicar AXERON à pele nua, limpa, seca e íntegra. A solução foi aplicada na área axilar. Os pacientes não foram instruídos a alterar sua rotina de higiene normal, por exemplo, raspar as axilas.

Durante o período de tratamento inicial com AXERON (dias 1-15), 143 pacientes foram tratados com 60 mg de testosterona ao dia. No dia 45 do estudo, os pacientes foram mantidos na mesma dose, ou titulados para cima ou para baixo, conforme suas concentrações séricas médias de 24 horas de testosterona medidas no dia 15. No dia 90 do estudo, os pacientes foram mantidos com a mesma dose ou titulados para cima ou para baixo, conforme suas concentrações séricas médias de 24 horas de testosterona medidas no dia 60.

No dia 120, 75% dos pacientes responsivos terminaram o estudo na dose inicial de 60 mg de testosterona, enquanto 2% foram titulados para 30 mg, 17% foram titulados para 90 mg e 6% foram titulados para a dose de 120 mg.

No dia 60, 84,8% dos pacientes tinham concentrações totais de testosterona dentro da variação normal. Daqueles com dados suficientes para análise no dia 120, 84,1% tinham sua concentração sérica média de testosterona dentro da variação normal de 300 – 1050 ng/dL.

A Tabela 1 resume a proporção de indivíduos com concentrações médias de testosterona dentro da variação normal nos dias 60 e 120.

**Tabela 1: Proporção de indivíduos que tinham testosterona sérica total média na variação de 300 a 1050 ng/dL e que completaram 120 dias de tratamento (N=138<sup>a</sup>)**

Tempo de Avaliação	Estatística	Valor
testosterona basal	Média (DP)	194,6 ng/dL (92,9 ng/dL)
Dia 15	Normal <sup>b</sup>	76,1% <sup>c</sup>
	IC 95%	(69,0%; 83,2%)
Dia 60	Normal <sup>b</sup>	84,8%
	IC 95%	(78,8%; 90,8%)
Dia 120	Normal <sup>b</sup>	84,1%
	IC 95%	(77,9%; 90,2%)

<sup>a</sup> Três pacientes que saíram do estudo devido a reações adversas foram incluídos como falhas do tratamento.

<sup>b</sup> Normal representa a porcentagem de pacientes com concentração média de testosterona dentro da variação de 300 – 1050 ng/dL.

<sup>c</sup> No Dia 15, 72,2% dos 90 indivíduos da população americana do estudo tinham testosterona sérica média dentro da variação de 300 ng/dL – 1050 ng/dL.

Dos 135 pacientes que completaram os 120 dias de tratamento, 123 pacientes o fizeram sem desvios do protocolo. Por volta do dia 120, a concentração sérica média de testosterona estava dentro da variação normal para 67% daqueles titulados para baixo na dose de 30 mg, 89% daqueles na dose de 60 mg, 86% dos titulados para cima para 90 mg e 70% dos titulados para cima para a dose de 120 mg. A Tabela 2 abaixo resume os dados de concentração de testosterona nos pacientes que completaram 120 dias.

**Tabela 2: Média aritmética inicial não-ajustada [(±SD (Desvio Padrão (DP))] das concentrações séricas de testosterona em estado de equilíbrio nos dias 15, 60 e 120 nos pacientes que completaram 120 dias de tratamento**

Dose de AXERON					
	30 mg	60 mg	90 mg	120 mg	Geral
Dia 15	[N=0]	[N=135]	[N=0]	[N=0]	[N=135]
C <sub>med</sub> (ng/dL)	--	456 (±226)	--	--	456 (±226)
C <sub>máx</sub> (ng/dL)	--	744 (±502)	--	--	744 (±502)
Dia 60	[N=1]	[N=105]	[N=29]	[N=0]	[N=135]
C <sub>med</sub> (ng/dL)	343 (--)	523 (±207)	368 (±138)	--	488 (±204)
C <sub>máx</sub> (ng/dL)	491 (--)	898 (±664)	646 (±382)	--	840 (±620)
Dia 120	[N=3]	[N=97]	[N=25]	[N=10]	[N=135]
C <sub>med</sub> (ng/dL)	493 (±239)	506 (±175)	415 (±165)	390 (±160)	480 (±177)
C <sub>máx</sub> (ng/dL)	779 (±416)	839 (±436)	664 (±336)	658 (±353)	792 (±417)

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Descrição:** AXERON solução tópica, é uma solução transparente e incolor de uma única fase contendo 30 mg de testosterona em 1,5 mL de AXERON solução para administração tópica através da axila. O ingrediente farmacológico ativo no AXERON é a testosterona. A testosterona USP (Farmacopéia Americana) é um pó cristalino branco a praticamente branco quimicamente descrito como 17-beta hidroxianandro-4-en-3-ona.

### Propriedades farmacodinâmicas

**Mecanismo de ação:** andrógenos endógenos, incluindo a testosterona e a diidrotestosterona (DHT), são responsáveis pelo crescimento e desenvolvimento normais dos órgãos sexuais masculinos e pela manutenção das características sexuais secundárias. Esses efeitos incluem o crescimento e maturação da próstata, vesículas seminais, pênis e escroto; desenvolvimento da distribuição capilar masculina, como pelos faciais, pubianos, peitorais e axilares; aumento da laringe, espessamento das cordas vocais, alterações na musculatura corporal e distribuição de gordura. O hipogonadismo

masculino resulta da secreção insuficiente de testosterona e é caracterizado por baixas concentrações séricas de testosterona. Os sinais e sintomas associados com o hipogonadismo masculino incluem disfunção erétil e redução no desejo sexual, fadiga e perda de energia, humor deprimido, regressão das características sexuais secundárias e osteoporose.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção:** a testosterona solução tópica a 2% libera quantidades fisiológicas de testosterona, produzindo níveis circulantes de testosterona que se aproximam dos níveis normais (300 - 1050 ng/dL) vistos em homens saudáveis. A testosterona solução tópica a 2% proporciona a liberação contínua de testosterona durante o intervalo de dose de 24 horas após a aplicação nas axilas.

Na pele, o etanol e o isopropanol evaporam deixando a testosterona e o octissalato, e então a testosterona é liberada na circulação sistêmica ao longo do tempo. Em geral, as concentrações séricas em estado de equilíbrio são atingidas dentro de duas semanas da administração diária.

**Distribuição:** a testosterona circulante se liga principalmente à globulina ligada ao hormônio sexual (SHBG) e à albumina presentes no soro. Aproximadamente 50 - 80% da testosterona no plasma são ligadas à SHBG, 2 - 3% permanecem não ligadas (livre) e o restante se liga à albumina e a outras proteínas.

**Metabolismo:** há uma variação considerável na meia-vida da testosterona no soro como relatado na literatura, variando de 10 a 100 minutos. A testosterona é metabolizada em vários esteroides 17-ceto através de duas vias diferentes. Os maiores metabólitos ativos da testosterona são o estradiol e o DHT.

**Excreção:** cerca de 90% de uma dose de testosterona administrada por via intramuscular é excretada na urina como conjugados do ácido glucurônico e sulfúrico da testosterona e seus metabólitos; cerca de 6% de uma dose é excretada nas fezes, principalmente na forma não-conjugada. A inativação da testosterona ocorre principalmente no fígado.

#### **CONTRAINDICAÇÕES**

AXERON é contraindicado em:

- Homens com carcinoma de mama ou com suspeita ou confirmação de carcinoma de próstata.
  - Mulheres que estejam grávidas, que pretendam engravidar ou que estejam amamentando.
- AXERON pode causar danos ao feto quando administrado em mulheres grávidas, e também pode causar reações adversas graves em bebês lactentes.
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula.

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

#### **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Piora de hiperplasia prostática benigna e risco potencial de câncer de próstata:** homens com hiperplasia prostática benigna (HPB) tratados com andrógenos têm maior risco de piora dos sinais e sintomas, e podem ter maior risco de câncer de próstata. É apropriado investigar a existência de câncer de próstata antes do início e durante o tratamento com andrógenos.

**Potencial de exposição secundária à testosterona:** a exposição secundária, resultando em virilização potencial de fetos, bebês, crianças e mulheres, foi relatada. O tratamento com testosterona deve ser prontamente interrompido pelo menos até a causa da virilização ser identificada.

A adesão total às instruções sobre dose e método de administração é aconselhada para minimizar o potencial de exposição secundária. Apesar da transferência interpessoal de testosterona poder ocorrer mesmo com camiseta, foi comprovado que a transferência pode ser substancialmente reduzida vestindo uma camiseta e a maior parte da testosterona residual é removida da superfície da pele lavando-se com água e sabão.

- AXERON só deve ser aplicado nas axilas, não deve ser aplicado em nenhuma outra parte do corpo.
- Crianças e mulheres devem evitar o contato com as partes, despidas e não lavadas, do corpo do homem onde houve aplicação de AXERON.
- Os pacientes devem lavar as mãos imediatamente com água e sabão após a aplicação.
- Os pacientes devem cobrir o local da aplicação com roupas (por exemplo, camiseta) após a solução ter secado.
- Quando for previsto o contato direto de pele com pele, os pacientes devem lavar bem o local de aplicação com água e sabão para remover qualquer resíduo de testosterona.
- Quando a pele não lavada ou despida à qual foi aplicado AXERON entrar em contato direto com a pele de outra pessoa, a área total de contato da outra pessoa deve ser lavada com água e sabão o mais rápido possível.

**Policitemia:** aumentos nos hematócritos podem requerer reduções na dose ou descontinuação do tratamento com testosterona. O aumento nos hematócritos pode aumentar o risco de um evento tromboembólico.

**Apneia do sono:** o tratamento de homens hipogonádicos com testosterona pode potencializar a apneia do sono em alguns pacientes, especialmente àqueles com fatores de risco como obesidade e doença pulmonar crônica.

**Edema:** os medicamentos da classe dos andrógenos podem promover a retenção de sódio e água. Edema, com ou sem insuficiência cardíaca congestiva, pode ser uma complicação séria em pacientes com doença cardíaca, renal ou hepática preexistente.

**Potencial de efeitos adversos sobre a espermatogênese:** com doses altas de andrógenos exógenos, a espermatogênese pode ser suprimida pelo *feedback* de inibição do hormônio folículo-estimulante (FSH) da hipófise, que possivelmente levará a efeitos adversos nos parâmetros seminais, inclusive na contagem de espermatozoides.

**Lipídeos:** alterações no perfil sérico de lipídeos podem requerer ajuste na dose ou descontinuação do tratamento com testosterona.

**Globulina ligada à tiroxina reduzida:** os andrógenos podem reduzir as concentrações de globulina ligada à tiroxina, resultando em concentrações séricas reduzidas de T4 total e aumento na captação de resina do T3 e T4. Contudo, as concentrações do hormônio tireoidiano livre continuam inalteradas e não há evidências clínicas de disfunção da tireoide. Os andrógenos devem ser usados com cautela em pacientes com câncer com risco de hipercalcemia (e hipercalcúria associada). É recomendada a monitoração regular das concentrações séricas de cálcio nesses pacientes.

**Inflamabilidade:** os pacientes devem ser aconselhados a evitar fumar, se aproximar do fogo ou de chamas até a dose aplicada de AXERON ter secado.

**Ginecomastia:** ocasionalmente é observado o desenvolvimento de ginecomastia e esta ocasionalmente persiste nos pacientes que estão sendo tratados com andrógenos para hipogonadismo.

**Uso pediátrico:** a segurança e a eficácia de AXERON não foram estabelecidas em homens com menos de 18 anos de idade. O uso inadequado pode resultar em aceleração da idade óssea e fechamento prematuro das epífises.

**Uso geriátrico:** não há um número suficiente de pacientes geriátricos envolvidos em estudos clínicos controlados utilizando AXERON para determinar se a eficácia em pessoas com mais de 65 anos de idade difere daquela em pacientes mais jovens. Dos 155 pacientes matriculados no estudo pivotal utilizando AXERON, 21 tinham mais de 65 anos de idade. Adicionalmente, também não havia dados de segurança de longo-prazo suficientes nesses pacientes utilizando AXERON para avaliar um risco potencial incremental de doença cardiovascular e câncer de próstata.

**Insuficiência renal:** nenhum estudo formal foi realizado envolvendo pacientes com insuficiência renal.

**Insuficiência hepática:** nenhum estudo formal foi realizado envolvendo pacientes com insuficiência hepática.

**Uso em homens com índice de massa corporal (IMC) superior a 35 Kg/m<sup>2</sup>:** a segurança e a eficácia de AXERON em homens com IMC >35 Kg/m<sup>2</sup> ainda não foram estabelecidas.

**Carcinogênese, mutagênese e dano à fertilidade:** estudos toxicológicos não revelaram outros efeitos além daqueles que podem ser explicados com base no perfil hormonal da testosterona.

A testosterona foi negativa nos ensaios de Ames *in vitro* e no ensaio de micronúcleo de camundongos *in vivo*. Uma relação entre o tratamento com andrógenos e determinados cânceres foi observada em animais de laboratório. Dados experimentais em ratos mostraram aumento na incidência de câncer de próstata após o tratamento com testosterona. Sabe-se que os hormônios sexuais facilitam o desenvolvimento de determinados tumores induzidos por agentes carcinogênicos conhecidos. A relevância clínica dessa observação não é conhecida.

Estudos de fertilidade em roedores e primatas mostraram que o tratamento com testosterona pode prejudicar a fertilidade suprimindo a espermatogênese.

**Uso durante a gravidez e lactação (Gravidez Categoria X):** a testosterona é contraindicada em mulheres que estejam grávidas, pretendam engravidar ou que estejam amamentando. A testosterona é teratogênica e pode causar dano fetal inclusive virilização inapropriada. Se a droga for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando o medicamento, a paciente deve ser avisada sobre os potenciais danos ao feto.

Apesar de não se saber quanta testosterona é transferida para o leite materno humano, a testosterona é contraindicada para mulheres que estão amamentando devido ao potencial para reações adversas sérias em bebês lactentes. A testosterona e outros andrógenos podem afetar adversamente a lactação.

**Efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas:** nenhum efeito foi estabelecido.

**Tromboembolismo venoso:** houve relatos pós-comercialização de eventos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), em pacientes usando produtos contendo testosterona, como o AXERON. Avaliar os pacientes que relataram sintomas de dor, edema, calor e eritema na extremidade inferior por TVP e aqueles que apresentarem falta de ar aguda por EP. Caso um evento tromboembólico venoso seja suspeito, descontinuar o tratamento com AXERON e iniciar o acompanhamento e gerenciamento apropriado.

**Este medicamento pode causar doping.**

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**Este medicamento contém ÁLCOOL.**

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Medicamentos para diabetes:** alterações na sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, controle glicêmico, glicose no sangue e hemoglobina glicosilada foram relatadas com andrógenos. Em pacientes diabéticos, as necessidades medicamentosas podem mudar.

**Anticoagulantes:** alterações na coagulação sanguínea podem ser observadas com andrógenos, inclusive prolongamento dos tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada. A monitoração mais frequente da INR (*International Normalized Ratio*) e do tempo de protrombina é recomendada em pacientes que estejam tomando anticoagulantes, especialmente no início e término do tratamento com andrógenos.

**Corticosteroides:** o uso concomitante de testosterona com ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) ou corticosteroides pode resultar em aumento na retenção de fluidos e deve ser monitorado, particularmente em pacientes com doença cardíaca, renal ou hepática.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar a possibilidade de interação de AXERON e plantas medicinais, alimento, testes laboratoriais, nicotina, álcool ou outras interações químicas.

## **CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

AXERON deve ser mantido em temperatura ambiente (15 a 30°C). O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é 24 meses.

Evitar fogo, chamas ou fumar próximo da embalagem uma vez que produtos a base de álcool, incluindo a testosterona solução tópica a 2%, são inflamáveis.

AXERON apresenta-se na forma de solução transparente e incolor.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A dose inicial recomendada de AXERON é de 60 mg de testosterona (3 mL) uma vez ao dia, aplicada na pele das axilas, aproximadamente na mesma hora todas as manhãs, sobre a pele limpa, seca e intacta. Não aplicar AXERON em outras partes do corpo. A solução não deve ser esfregada na pele com os dedos ou com as mãos.

Após aplicar a solução, o local da aplicação deve secar antes de ser colocada a roupa. Evitar fogo, chamas ou fumar até que a solução tenha secado, uma vez que os produtos com base alcoólica, incluindo a testosterona solução tópica a 2%, são inflamáveis.

Pode-se usar desodorante com AXERON. Este deve ser usado antes da aplicação do medicamento. Os pacientes devem ser orientados para evitar nadar ou lavar o local da aplicação até 2 horas após a aplicação de AXERON.

As mãos devem ser bem lavadas com água e sabão após a aplicação de AXERON.

Para garantir a dose adequada, as concentrações séricas de testosterona devem ser medidas após o início da terapia para garantir que sejam obtidas as concentrações desejadas (300 ng/dL - 1050 ng/dL). A dose de AXERON pode ser ajustada conforme a concentração sérica de testosterona medida em uma única coleta de sangue 2 – 8 horas após a aplicação de AXERON, no mínimo 14 dias após início do tratamento ou ajuste da dose.

Se a concentração sérica de testosterona estiver abaixo de 300 ng/dL, a dose diária de testosterona pode ser aumentada de 60 mg (2 ativações da bomba) para 90 mg (3 ativações da bomba) ou de 90 mg para 120 mg (4 ativações da bomba). Se a concentração sérica de testosterona exceder 1050 ng/dL, a dose diária de testosterona deve ser reduzida de 60 mg (2 ativações da bomba) para 30 mg (1 ativação da bomba) conforme orientação médica. Se a concentração sérica de testosterona consistentemente exceder 1050 ng/dL na dose diária mínima de 30 mg (1 ativação da bomba), o tratamento com AXERON deve ser descontinuado.

A testosterona sérica deve ser medida no mínimo 14 dias após o início do tratamento e pelo menos 14 dias após qualquer ajuste de dose para garantir que sejam atingidos níveis apropriados. Se a concentração sérica de testosterona medida estiver abaixo da variação normal, a dose diária pode ser aumentada. Se a concentração sérica de testosterona exceder a variação normal, a dose diária deve ser reduzida. O tratamento deve ser descontinuado se a concentração sérica de testosterona exceder consistentemente a variação normal com a menor dose diária de 30 mg (1,5 mL) de testosterona solução tópica a 2%.

### **Instruções para administração**

<b>Dose Diária Prescrita</b>	<b>Número de Aplicações com a Bomba</b>	<b>Aplicação</b>
30 mg testosterona (1,5 mL)	1 (uma vez ao dia)	Aplicar uma vez apenas em uma das axilas (esquerda OU direita).
60 mg testosterona (3 mL)	2 (uma vez ao dia)	Aplicar uma vez na axila esquerda e depois aplicar uma vez na axila direita.

90 mg testosterona (4,5 mL)	3 (uma vez ao dia)	Aplicar uma vez na axila esquerda e uma vez na direita, esperar o produto secar e depois aplicar novamente uma vez na axila esquerda OU direita.
120 mg testosterona (6 mL)	4 (uma vez ao dia)	Aplicar uma vez na axila esquerda e uma vez na direita, esperar o produto secar e depois aplicar novamente uma vez na axila esquerda E uma vez na axila direita.

## REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas foram observadas durante os estudos clínicos com AXERON:

### **Reação muito comum (> 1/10)**

**Reações no local da administração:** reações no local da administração<sup>1</sup>.

### **Reação comum (> 1/100 e < 1/10)**

**Distúrbios gastrointestinais:** diarreia, náusea e vômito.

**Alterações laboratoriais:** alterações hematológicas<sup>2</sup> e PSA aumentado.

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** hipercolesterolemia e desregulação de glicose<sup>3</sup>.

**Distúrbio nervoso e psíquico:** raiva, ansiedade, mudanças de humor, tontura, insônia, enxaqueca e cefaleia.

**Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** acne, condições epidérmicas e dérmicas<sup>4</sup>.

**Distúrbios vasculares:** aumento na pressão arterial.

### **Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100)**

**Infecções e infestações:** foliculite.

**Alterações laboratoriais:** testosterona sanguínea aumentada.

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** hiperidrose, hipertrigliceridemia e aumento de peso.

**Distúrbio nervoso e psíquico:** parestesia.

**Distúrbios reprodutivos e das mamas:** sensibilidade mamária e neoplasma da próstata.

Nota: Reações adversas possivelmente ou provavelmente associadas com o tratamento com testosterona no banco de dados de segurança do único estudo aberto de 120 dias (N=155).

<sup>1</sup> Inclui irritação no local da aplicação e eritema no local da aplicação, edema no local da aplicação; aquecimento no local da aplicação.

<sup>2</sup> Inclui aumento dos hematócritos, aumento dos glóbulos vermelhos e aumento da hemoglobina.

<sup>3</sup> Desregulação de glicose inclui aumento na glicose sanguínea, aumento na hemoglobina glicosilada e Diabetes Tipo 2.

<sup>4</sup> Inclui hiperqueratose, pele seca, erupções, erupção papular, prurido, enrijecimento cutâneo, distúrbio de pigmentação e eritema.

Outros eventos adversos que ocorreram durante a extensão do estudo e possivelmente são relacionados ao tratamento incluíram: aumentos nas enzimas hepáticas (TGO, TGP e GGT); insulina sanguínea aumentada e libido reduzida. Um caso de câncer de próstata foi diagnosticado após a extensão do estudo.

De acordo com a literatura, outras reações indesejáveis que são possivelmente ou provavelmente relacionadas ao uso de testosterona são mostradas a seguir:

**Distúrbios do sistema hematológico e linfático:** creatinina sanguínea aumentada e policitemia.

**Distúrbios endócrinos:** aumento no padrão masculino de distribuição de pelos e hirsutismo.

**Distúrbios gerais e condições no local da administração:** mal-estar.

**Distúrbios hepatobiliares:** exames anormais de enzimas hepáticas/função hepática incluindo bilirrubina.

**Alterações laboratoriais:** HDL reduzido.

**Distúrbios do metabolismo e nutrição:** alterações nos eletrólitos (potássio, sódio, cloreto e fósforo inorgânico) durante o tratamento com dose alta ou prolongado e apetite aumentado.

**Sistema músculo-esquelético:** espasmos musculares, câimbras musculares e dor muscular.

**Distúrbios do sistema nervoso:** amnésia, hiperestesia, distúrbios olfativos e distúrbios do paladar.

**Transtornos psiquiátricos:** depressão, transtornos do humor, nervosismo e hostilidade.



**Distúrbios renais e urinários:** micção prejudicada, infecção do trato urinário e obstrução do trato urinário.

**Distúrbios no sistema reprodutor e mamas:** mastodinia, mamilos sensíveis, distúrbios prostáticos, ereção peniana espontânea, alterações na libido, aumento na frequência de ereções, priapismo e redução no tamanho dos testículos/atrofia testicular.

**Sistema respiratório:** dispneia.

**Distúrbios cutâneos e subcutâneos:** alopecia, urticária, seborreia e descoloração de cabelos/pelos.

**Distúrbios vasculares:** redução na pressão arterial diastólica, rubor e vasodilatação.

**Atenção:** este produto é medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **SUPERDOSE**

Não foram relatados casos de superdosagem com a testosterona solução tópica a 2% nos estudos clínicos. O tratamento da superdosagem deve consistir de descontinuação da testosterona solução tópica a 2% junto com tratamento de suporte e sintomático apropriado.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 772 6001, se você precisar de mais orientações.**

Registro MS - 1.1260.0188

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP nº 19189

## **Fabricado por:**

ORION CORPORATION, ORION PHARMA TURKU SITE  
Turku - Finlândia

## **Importado e Registrado por:**

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.  
Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil  
CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Esse produto é controlado pela Portaria nº 344 de 12/05/1998 - Lista C5



## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/11/2013	0993220/13-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/02/2012	017078/21-5	Registro de Produto Novo	03/12/2012	Submissão inicial	VPS	Frasco 110 mL, capaz de fornecer 60 aplicações
12/09/2014	0756033/14-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12*	29/02/2012	017078/21-5	Registro de Produto Novo	03/12/2012	Submissão inicial	VPS	Frasco 110 mL, capaz de fornecer 60 aplicações
14/11/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	31/10/2014	201410310188 PR	Ofício 049/2014 - GEAAR	31/10/2014	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Frasco 110 mL, capaz de fornecer 60 aplicações

\*processo resubmetido, de acordo com a orientação da ANVISA recebida pela empresa em 28/08/2014 com número de protocolo 2014692313.