undecilato de testosterona

Bula para profissional da saúde

Solução Injetável

250 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

undecilato de testosterona

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÃO
Solução injetável 1000 mg: embalagem com 1 ampola de 4 mL

VIA INTRAMUSCULAR
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL contém:
undecilato de testosterona.....250 mg
excipientes q.s.p.....1 mL
Cada ampola contém 1000 mg de undecilato de testosterona - correspondente à 631,5 mg de testosterona - 4 mL de solução injetável.
Excipientes: benzoato de benzila, óleo de rícino.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de undecilato de testosterona, como com qualquer outro tratamento com testosterona para hipogonadismo masculino, foi testada dosando-se os níveis séricos de testosterona durante o tratamento. Em um estudo clínico, de 97 pacientes que receberam a quarta injeção utilizando o intervalo fixo de administração de 12 semanas, 94% apresentaram concentração média de testosterona total sérica (Cavg) dentro da faixa de normalidade, mensurada durante o período de injeção de 12 semanas após a quarta injeção. Com um programa de manutenção individualizado, com injeções administradas a cada 10 a 14 semanas (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR), esta porcentagem pode ser aumentada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica
O undecilato de testosterona é um éster do androgênio testosterona que ocorre naturalmente. A forma ativa, testosterona, é formada pela quebra da cadeia lateral.

A testosterona é o androgênio mais importante no sexo masculino, sintetizado principalmente nos testículos e, em menor proporção, no córtex adrenal.

A testosterona é responsável pela expressão das características masculinas durante o desenvolvimento fetal, início da infância e puberdade e, posteriormente, para manutenção do fenótipo masculino e funções androgênio-dependentes (por exemplo, espermatogênese, glândulas sexuais secundárias).

A secreção insuficiente de testosterona resulta em hipogonadismo masculino caracterizado por baixas concentrações séricas de testosterona. Os sinais e sintomas associados ao hipogonadismo masculino incluem, mas não se limitam a, disfunção erétil e diminuição da libido, fadiga, depressão assim como ausência das características sexuais secundárias, seu desenvolvimento incompleto, ou sua regressão, aumento do risco de osteoporose, aumento de gordura visceral e diminuição da massa corporal magra e força muscular. Androgênios exógenos são administrados para melhorar os níveis deficientes de testosterona endógena e os sinais e sintomas relacionados.

Dependendo do órgão-alvo, o espectro de atividade da testosterona é principalmente androgênico (por exemplo, próstata, vesículas seminais, epidídimo) ou anabólico (proteínas) nos músculos, ossos, rins, fígado e na hematopoiese.

Os efeitos da testosterona em alguns órgãos se manifestam após conversão periférica da testosterona a estradiol, que então se liga aos receptores de estrogênio no núcleo de células-alvo, como por exemplo, da hipófise, do tecido adiposo, do cérebro, dos ossos e das células testiculares de *Leydig*.

Em homens com hipogonadismo, os androgênios diminuem a massa de gordura corporal, aumentam a massa corporal magra e força muscular e previnem a perda óssea. Os androgênios podem melhorar a função sexual e também exercer efeitos psicotrópicos positivos devido à melhora do humor.

Farmacocinética

- Absorção:
Undecilato de testosterona é uma solução de depósito, administrada por via intramuscular e, desta forma, evita o metabolismo de primeira passagem. Após a administração intramuscular do undecilato de testosterona, na forma de solução oleosa, a substância ativa é gradualmente liberada a partir do depósito e é quase que completamente metabolizada por estearases séricas, formando testosterona e ácido undecanoico. No dia subsequente à administração, já se pode verificar o aumento dos níveis séricos de testosterona, acima dos valores basais anteriores ao tratamento.

- Distribuição:
Em dois estudos independentes, a média das concentrações máximas de testosterona de 24 e 45 nmol/L foram obtidas em cerca de 14 e 7 dias, respectivamente, após administração intramuscular única de 1000 mg de undecilato de testosterona em homens com hipogonadismo. Os níveis pós-pico de testosterona diminuíram com meia-vida estimada de cerca de 53 dias.
Aproximadamente 98% da testosterona sérica circulante nos homens encontra-se ligada a SHBG e albumina. Apenas a fração livre da testosterona é considerada como biologicamente ativa. Após infusão intravenosa de testosterona em homens idosos, determinou-se volume aparente de distribuição de aproximadamente 1,0 L/kg.

- Metabolismo/ Biotransformação:
A testosterona, que é gerada pela clivagem do éster undecilato de testosterona, é metabolizada e excretada da mesma forma que a testosterona endógena. O ácido undecanoico é metabolizado por beta-oxidação, da mesma forma que outros ácidos carboxílicos alifáticos.

- Eliminação/ Excreção:
A testosterona passa por extensivo metabolismo hepático e extra-hepático. Após administração de testosterona marcada radioativamente, cerca de 90% da radioatividade aparece na urina como conjugados de ácidos glicurônico e sulfúrico e 6% aparece nas fezes após circulação êntero-hepática. Metabólitos presentes na urina incluem androsterona e etiocolanolona.

- Condições no estado de equilíbrio:
Após injeções intramusculares repetidas de 1000 mg de undecilato de testosterona administradas em homens portadores de hipogonadismo, usando intervalo de 10 semanas entre duas administrações, obteve-se a condição de estado de equilíbrio entre a terceira e a quinta administração. Valores médios de $C_{máx}$ e $C_{mín}$ de testosterona no estado de equilíbrio foram cerca de 42 e 17 nmol/L, respectivamente.
Os níveis séricos pós-pico de testosterona diminuíram com uma meia-vida de cerca de 90 dias, que corresponde à taxa de liberação a partir do depósito.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade Sistêmica

- Toxicidade aguda
Como ocorre com hormônios esteroides em geral, a toxicidade aguda da testosterona é muito baixa.

- Toxicidade crônica

Durante estudos de toxicidade sistêmica em espécies de roedores ou não roedores, não foi observado nenhum efeito que possa indicar risco inesperado para o homem, após administração repetida de undecilato ou do éster de enantato de testosterona.

- Potencial mutagênico e tumorigênico
  Investigações *in vivo* e in vitro de efeitos mutagênicos do undecilato de testosterona bem como de estudos somente com testosterona, não indicaram potencial mutagênico.
  Estudos em roedores indicaram um efeito da testosterona ou de seus ésteres em promover o desenvolvimento de tumores hormônio-dependente. Em geral, deve-se considerar que esteroides sexuais podem promover o crescimento de determinados tumores e tecidos hormônio-dependente.

- Toxicidade reprodutiva
  Estudos de fertilidade em roedores e primatas demonstraram que o tratamento com testosterona pode prejudicar a fertilidade pela supressão da espermatogênese de forma dose-dependente. Além disso, nenhum efeito de letalidade embrionária ou teratogênico foi observado na prole de ratos machos tratados com testosterona. A administração do undecilato de testosterona pode causar virilização de fetos femininos em determinados estágios de desenvolvimento. No entanto, as investigações em efeitos de toxicidade embrionária, em particular nos teratogênicos, demonstraram a não indicação de prejuízos futuros no desenvolvimento de órgãos.

- Tolerância local e potencial de sensibilização por contato
  Um estudo de tolerabilidade local em porcos, realizado após administração intramuscular, mostrou que o undecilato de testosterona não aumenta os efeitos de irritação já causados pelo solvente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Carcinomas androgênio-dependentes de próstata ou de glândula mamária do homem.
Hipercalcemia que acompanha tumores malignos.
Tumores hepáticos atuais ou prévios.
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes.
O uso de undecilato de testosterona é contraindicado em mulheres.
Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes idosos tratados com androgênios podem apresentar risco mais elevado de desenvolvimento de hiperplasia prostática. Embora não existam indicações claras de que os androgênios realmente promovam carcinoma prostático, eles podem intensificar o crescimento de algum carcinoma prostático existente. Portanto, deve-se excluir a possibilidade de existência de câncer de próstata antes do início do tratamento com medicamentos que contenham testosterona, especialmente em pacientes idosos. Como precaução, recomendam-se exames regulares da próstata.

Hemoglobina e hematócrito devem ser verificados periodicamente em pacientes que estejam em tratamento prolongado com androgênios para detectar casos de policitemia (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Como regra geral, o risco de hemorragia pelo uso de injeções intramusculares em pacientes com distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos deve ser sempre levado em consideração. A testosterona e os seus derivados têm sido associados com aumento da atividade dos anticoagulantes orais derivados da cumarina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A testosterona deve ser utilizada com cautela em pacientes com trombofilia, uma vez que existem estudos pós-comercialização e relatos de eventos trombóticos nestes pacientes durante a terapia com testosterona.

Casos de tumores hepáticos benignos e malignos têm sido observados em pacientes que utilizam substâncias hormonais, como produtos androgênicos. Se ocorrer dor intensa no abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal em homens que utilizam undecilato de testosterona, a possibilidade de um tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

Deve-se ter cautela em pacientes predispostos a edema, por exemplo, em casos graves de insuficiência cardíaca, hepática ou renal ou doença cardíaca isquêmica, pois o tratamento com andrógenos pode resultar no aumento da retenção de sódio e água. Em caso de complicações graves caracterizadas por edema com ou sem presença de insuficiência cardíaca congestiva, o tratamento deve ser interrompido imediatamente (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

A testosterona pode causar aumento da pressão arterial e undecilato de testosterona deve ser utilizado com cautela em homens com hipertensão.

Até o momento não foram realizados estudos clínicos com o undecilato de testosterona em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Em crianças, a testosterona, além de promover masculinização, pode causar crescimento acelerado, maturação óssea e fechamento prematuro da epífise, desta forma, reduzindo a altura final. Pode ocorrer o aparecimento de acne vulgar.

Apneia do sono preexistente pode ser potencializada.

A testosterona tem sido sujeita a abuso, tipicamente em doses mais altas do que as recomendadas para a(s) indicação(ões) aprovada(s) e em combinação com outros esteroides androgênicos anabolizantes.
O abuso de testosterona pode resultar em dependência e sintomas de abstinência após redução significativa da dose ou interrupção abrupta do uso.
O abuso de testosterona concomitantemente com outros esteroides androgênicos anabolizantes pode levar a reações adversas graves, incluindo: eventos cardiovasculares (com desfechos fatais em alguns casos), eventos hepáticos e/ou psiquiátricos.

Assim como todas as soluções oleosas, undecilato de testosterona deve ser injetado exclusivamente por via intramuscular e de forma muito lenta.

Microembolismo pulmonar por soluções oleosas pode, em casos raros, levar a sinais e sintomas como tosse, dispneia, mal-estar, hiperidrose, dor no tórax, tontura, parestesia ou síncope. Estas reações podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis. O tratamento é, geralmente, de suporte como, por exemplo, pela administração de oxigênio suplementar.

Foram relatadas suspeitas de reações anafiláticas após injeção de undecilato de testosterona.

Fertilidade
A terapia de reposição com testosterona pode reduzir reversivelmente a espermatogênese (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas
Nenhum efeito foi observado.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que afetam a testosterona
- Barbituratos e outros indutores enzimáticos
Podem ocorrer interações com fármacos que induzem enzimas microssomais, o que pode resultar no aumento da depuração da testosterona.

Efeitos dos androgênios em outros fármacos
- Oxifembutazona
Foi observado aumento de níveis séricos de oxifembutazona.

- Anticoagulantes orais
Há relatos de que a testosterona e seus derivados aumentam a atividade de anticoagulantes orais derivados da cumarina, levando à possível necessidade de ajuste da dose. Independentemente deste fato, o risco de sangramento

devido ao uso de injeções intramusculares em pacientes com distúrbios hemorrágicos adquiridos ou congênitos deve ser sempre levado em consideração como uma regra geral.

- Hipoglicemiantes
Os androgênios podem intensificar o efeito hipoglicemiante da insulina. Portanto, pode ser necessária a diminuição da dose do agente hipoglicemiante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

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.

Undecilato de testosterona apresenta-se como uma solução oleosa límpida amarelada, isenta de materiais estranhos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via intramuscular

Instruções de uso/ manipulação
O conteúdo da ampola deve ser injetado por via intramuscular imediatamente após aberta.
Existe uma área marcada, logo abaixo do ponto colorido na ampola, eliminando a necessidade de serrá-la. Antes de abrir a ampola, assegure-se que toda solução da parte superior escoe para parte inferior. Utilize as duas mãos para abrir a ampola. Enquanto segura a parte inferior da ampola com uma das mãos, utilize a outra mão para quebrar a parte superior da ampola na direção oposta àquele ponto colorido marcado na ampola.



Método de administração
Solução para injeção.

Regime de dose
Undecilato de testosterona, uma ampola corresponde a 1000 mg de undecilato de testosterona, que deve ser administrada a cada 10 a 14 semanas. Injeções administradas com esta frequência são capazes de manter níveis suficientes de testosterona, sem levar ao acúmulo.

A dosagem da testosterona sérica, como uma das formas de monitorização do tratamento, só deve ser realizada após se atingir o estado de equilíbrio, o que usualmente passa a ocorrer a partir da quarta administração do produto.

As injeções devem ser administradas muito lentamente. Undecilato de testosterona deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular. Deve-se adotar precaução especial para evitar injeção intravasal (vide acima “Instruções de uso/Manipulação” para evitar ferimento quando a ampola for aberta).

Início do tratamento

Antes do início do tratamento, os níveis séricos de testosterona devem ser dosados. O intervalo entre a primeira e a segunda injeção pode ser reduzido a um mínimo de 6 semanas. Com esta dose, os níveis do estado de equilíbrio são alcançados rapidamente.

Individualização do tratamento
É aconselhável medir os níveis séricos de testosterona, ocasionalmente, no final de um intervalo entre as injeções. Níveis séricos inferiores aos valores considerados normais indicam necessidade de um intervalo menor entre as injeções. No caso de níveis séricos elevados, deve-se considerar um aumento do intervalo entre a administração de duas injeções. O intervalo entre a administração das injeções deve permanecer dentro da faixa recomendada de 10 a 14 semanas.

Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes pediátricos
Undecilato de testosterona não é indicado para o uso em crianças e adolescentes e não foi avaliado clinicamente em pacientes masculinos com idade inferior a 18 anos (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Pacientes idosos
Dados limitados não sugerem a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Pacientes com disfunção hepática
Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com disfunção hepática. O uso de undecilato de testosterona é contraindicado em pacientes com presença ou histórico de tumor hepático (vide item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

- Pacientes com disfunção renal
Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com disfunção renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
Em relação às reações adversas associadas ao uso de androgênios, vide também o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.
As reações adversas mais frequentemente reportadas durante o tratamento com undecilato de testosterona são acne e dor no local da injeção.

A Tabela 1 abaixo mostra as reações adversas classificadas por sistema corpóreo MedDRA (MedDRA SOCs, versão 10.1)* reportadas com undecilato de testosterona. As frequências são baseadas em dados de estudos clínicos e definidas como comum (≥ 1/100 a <1/10) e incomum (≥ 1/1000 a <1/100). As reações adversas foram reportadas em 6 estudos clínicos (n=422) e consideradas ao menos como de possível causalidade relacionada ao undecilato de testosterona.

- Lista tabulada das reações adversas

Tabela 1. Frequência relativa categorizada de homens com reações adversas classificadas por sistema corpóreo MedDRA, baseado nos dados agrupados de 6 estudos clínicos, n=422 (100%) **

Classificação por sistema corpóreo	Comum	Incomum
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Policitemia	Aumento do hematócrito Aumento da contagem de células vermelhas no sangue Aumento da hemoglobina
Distúrbios imunológicos		Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento de peso corpóreo	Aumento do apetite Aumento da hemoglobina glicosilada Hipercolesterolemia

		Aumento de triglicérides sanguíneos Aumento do colesterol sanguíneo
Distúrbios psiquiátricos		Depressão Distúrbio emocional Insônia Agitação Agressividade Irritabilidade
Distúrbios no sistema nervoso		Cefaleia Enxaqueca Tremor
Distúrbios vasculares	Fogacho	Distúrbio cardiovascular Hipertensão Aumento da pressão sanguínea Tontura
Distúrbio respiratório, torácico e mediastínico		Bronquite Sinusite Tosse Dispneia Ronco Disfonia
Distúrbios gastrintestinais		Diarreia Náusea
Distúrbios hepatobiliares		Teste de função hepática alterado Aumento de aspartato aminotransferase
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Acne	Alopecia Eritema Erupção cutânea Rash papular Prurido Pele seca
Distúrbios no sistema músculoesquelético e nos tecidos conectivos		Artralgia Dor nas extremidades Espasmo muscular Tensão muscular Mialgia Rigidez músculoesquelética Aumento da creatina fosfoquinase sanguínea
Distúrbio renal e urinário		Diminuição do fluxo urinário Retenção urinária Distúrbio do trato urinário Noctúria Disúria
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Aumento do antígeno específico da próstata (PSA) Exame anormal da próstata Hiperplasia prostática benigna	Neoplasia prostática intraepitelial Endurecimento prostático Prostatite Distúrbio prostático Aumento ou diminuição da libido Dor testicular Endurecimento das mamas Dor nas mamas Ginecomastia Aumento do estradiol Aumento da testosterona livre sanguínea

		Aumento da testosterona sanguínea
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Diversos tipos de reações no local da injeção***	Fadiga Astenia Hiperidrose Sudorese noturna

* Foram listados os termos MedDRA (versão 10.1) mais apropriados para descrever as reações adversas. Sinônimos ou condições relacionadas não foram listados, mas devem ser considerados.
** n=302 homens com hipogonadismo tratados com injeções intramusculares de 4 mL e n=120 tratados com injeções intramusculares de 3 mL de undecilato de testosterona 250 mg/mL.
*** Diversos tipos de reações no local da injeção: dor, desconforto, prurido, eritema, hematoma, irritação e reação no local da injeção.

Descrição das reações adversas selecionadas
Microembolismo pulmonar devido a soluções oleosas pode, em casos raros, levar a sinais e sintomas como tosse, dispneia, mal-estar, hiperidrose, dor no tórax, tontura, parestesia ou síncope. Estas reações podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis. Casos suspeitos de apresentar microembolismo pulmonar devido a soluções oleosas foram raramente relatados em estudos clínicos (em ≥ 1/10.000 e < 1/1.000 injeções), bem como na experiência pós-comercialização (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Foram relatadas suspeitas de reações anafiláticas após injeção de undecilato de testosterona.

Além das reações adversas mencionadas acima, nervosismo, hostilidade, apneia do sono, várias reações cutâneas, incluindo seborreia, crescimento capilar aumentado, aumento da frequência de ereções e, em casos muito raros, icterícia foram reportados no tratamento com preparações contendo testosterona.

Terapia com preparações com altas doses de testosterona comumente interrompe ou reduz reversivelmente a espermatogênese, assim reduzindo o tamanho dos testículos; terapia de reposição de testosterona para hipogonadismo pode, em casos raros, causar ereções dolorosas persistentes (priapismo). As administrações de longa duração ou em altas doses de testosterona ocasionalmente aumentam a ocorrência de retenção de água e edema.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Após ocorrência de superdose não é necessário adotar nenhuma medida terapêutica especial além da interrupção do tratamento ou redução da dose terapêutica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.0043.1235

Farm. Resp. Subst.: Dra. Ivanete A. Dias Assi - CRF-SP 41.116

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 06/07/2020.

Fabricado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Rod. Pres. Castello Branco, Km 35,6 - Itapevi - SP

Registrado por:
EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.
Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP
CNPJ: 61.190.096/0001-92
Indústria Brasileira

Eurofarma
www.eurofarma.com.br
0800-704-3876
euroatende@eurofarma.com.br

PAPEL
RECICLÁVEL

Histórico de alterações

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/08/2018	0766578184	GENÉRICO-Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP/VPS	Solução injetável 250 mg/ml
-	-	GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Identificação do medicamento (layout) 9. Reações adversas	VPS	Solução injetável 250 mg/ml
-	-	GENÉRICO-Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	5. Advertências e precauções	VPS	Solução injetável 250 mg/ml