



Science for a Better Life

Nebido®

Bayer S.A.

Solução injetável

250 mg/mL de undecilato de testosterona



Science for a Better Life

Nebido® undecilato de testosterona

APRESENTAÇÃO:

Cartucho contendo 1 ampola de vidro com 4 mL de solução injetável estéril

VIA INTRAMUSCULAR USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL de solução injetável contém 250 mg de undecilato de testosterona (cada ampola contém 1000 mg de undecilato de testosterona – correspondente à 631,5 mg de testosterona - em 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 Nebido® (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 "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



Science for a Better Life

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, epidídimos) ou anabólico (proteínas) nos músculos, ossos, rins, fígado e na hematopoiese.

Os efeitos da testosterona em alguns órgãos manifestam-se 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:

Nebido® (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:

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



Science for a Better Life

undecanoico é metabolizado por beta-oxidação, da mesma forma que outros ácidos carboxílicos alifáticos.

- Eliminação:

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 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 espermatozogênese de forma dose-dependente. Além disso, nenhum efeito embrietal ou teratogênico foi observado na prole de ratos machos tratados com testosterona. A administração de Nebido® (undecilato de testosterona) pode causar virilização de fetos femininos em determinados estágios de desenvolvimento. No entanto, as investigações em efeitos embriotóxicos, em particular nos teratogênicos, demonstraram a não indicação de prejuízos futuros no desenvolvimento de órgãos.



Science for a Better Life

- Tolerabilidade local

Um estudo de tolerabilidade local em porcos, realizado após administração intramuscular, mostrou que Nebido® (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 Nebido® (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 “Reações adversas”).

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 Nebido® (undecilato de testosterona), a possibilidade de um tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial. Deve-se ter precaução em pacientes predispostos a edema, pois o tratamento com andrógenos pode resultar no aumento da retenção de sódio (vide item “Reações Adversas”).

Até o momento não foram realizados estudos clínicos com Nebido® (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.

Os androgênios não são adequados para promoção de desenvolvimento muscular em



Science for a Better Life

indivíduos sadios ou para aumento de habilidade física.

Assim como todas as soluções oleosas, Nebido® (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 Nebido® (undecilato de testosterona).

➤ **Fertilidade**

A terapia de reposição com testosterona pode reduzir reversivelmente a espermatozoogênese (vide item “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, levando à possível necessidade de ajuste da dose.

Independentemente deste fato, as limitações de uso de injeções intramusculares em pacientes com alteração adquirida ou congênita da coagulação sanguínea devem ser sempre levadas 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

Nebido® (undecilato de testosterona) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade de Nebido® (undecilato de testosterona) é de 60 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”



Science for a Better Life

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

➤ **Características organolépticas**

Nebido® (undecilato de testosterona) é uma solução oleosa límpida amarelada.

“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**

Nebido® (undecilato de testosterona) - uma ampola corresponde a 1000 mg de undecilato de testosterona - deve ser administrado 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. Nebido® (undecilato de testosterona) deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular. Deve-se adotar precaução especial para evitar injeção intravasal (vide “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.



Science for a Better Life

➤ 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

- Crianças e adolescentes

Nebido® (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 “Advertências e Precauções”).

- Pacientes idosos

Dados limitados não sugerem a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos (vide item “Advertências e Precauções”).

- Pacientes com disfunção hepática

Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com disfunção hepática. O uso de Nebido® (undecilato de testosterona) é contraindicado em pacientes com presença ou histórico de tumor hepático (vide item “Contraindicações”).

- Pacientes com disfunção renal

Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com disfunção renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em relação às reações adversas associadas ao uso de androgênios, vide também o item “Advertências e Precauções”.

As reações adversas mais frequentemente reportadas durante o tratamento com Nebido® (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 Nebido® (undecilato de testosterona). As frequências são baseadas em dados de estudos clínicos e definidas como comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$) e incomum ($\geq 1/1000$ a $<1/100$). As reações adversas foram reportadas em 6 estudos clínicos (n=422) e consideradas ao menos como de possível causalidade relacionada ao Nebido® (undecilato de testosterona).

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 do sangue



Science for a Better Life

Distúrbios imunológicos		Aumento da hemoglobina 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 Fadiga 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 músculo-esquelético e nos tecidos conectivos		Artralgia Dor nas extremidades Espasmo muscular Tensão muscular Mialgia Rigidez músculo- esquelética Aumento da creatinina



Science for a Better Life

		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.

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 \geq 1/10.000 e < 1/1.000 injeções), bem como na experiência pós-comercialização (vide item “Advertências e Precauções”).

Foram relatadas suspeitas de reações anafiláticas após injeção de Nebido® (undecilato de testosterona).

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



Science for a Better Life

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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, 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.”

MS-1.7056.0061

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Pharma AG
Berlim – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro
04779-900 – São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

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

VE0115-CCDS5





Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/06/2014	0498606/14-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Solução injetável 250 mg/mL de undecilato de testosterona
Não aplicável	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/05/2011	423492/11-8	Ampliação do prazo de validade	02/02/2015	Não aplicável	VP	Solução injetável 250 mg/mL de undecilato de testosterona
							7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	