

Bula do Undecilato de Testosterona

Para que serve o Undecilato de Testosterona

Reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário.

Contraindicação do Undecilato de Testosterona

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 (substância ativa) é contraindicado em mulheres.

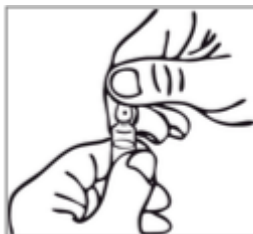
Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres.

Como usar o Undecilato de Testosterona

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.

Posologia

Undecilato de Testosterona (substância ativa), 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. Undecilato de Testosterona (substância ativa) deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular. Deve-se adotar precaução especial para evitar injeção intravasal.

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.

Pacientes pediátricos

Undecilato de Testosterona (substância ativa) não é indicado para o uso em crianças e adolescentes e não foi avaliado clinicamente em pacientes masculinos com idade inferior a 18 anos.

Pacientes idosos

Dados limitados não sugerem a necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos.

Pacientes com disfunção hepática

Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com disfunção hepática. O uso de Undecilato de Testosterona (substância ativa) é contraindicado em pacientes com presença ou histórico de tumor hepático.

Pacientes com disfunção renal

Não foram conduzidos estudos formais em pacientes com disfunção renal.

Reações Adversas do Undecilato de Testosterona

Resumo do perfil de segurança

Em relação às reações adversas associadas ao uso de androgênios, vide também o item "Precauções".

As reações adversas mais frequentemente reportadas durante o tratamento com Undecilato de Testosterona (substância ativa) 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 (substância ativa).

As frequências são baseadas em dados de estudos clínicos e definidas como

- Comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$);
- 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 Undecilato de Testosterona (substância ativa).

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 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 Fadiga Agressividade Irritabilidade
Distúrbios no sistema nervoso		<u>Cefaleia</u> Enxaqueca Tremor
Distúrbios vasculares	Fogacho	Distúrbio cardiovascular Hipertensão Aumento da pressão sanguínea Tontura
Distúrbio respiratório, torácico e mediastínico		<u>Bronquite</u> Sinusite Tosse Dispneia Ronco Disfonia
Distúrbios gastrintestinais		<u>Diarreia</u> Náusea
Distúrbios hepatobiliares		Teste de função hepática alterado Aumento de aspartato aminotransferase
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Acne	<u>Alopecia</u> Eritema Erupção cutânea <i>Rash</i> 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 <u>creatina</u> 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***	<u>Fadiga</u> 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 (substância ativa) 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 $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ injeções), bem como na experiência pós-comercialização.

Foram relatadas suspeitas de reações anafiláticas após injeção de Undecilato de Testosterona (substância ativa).

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 caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Interação Medicamentosa do Undecilato de Testosterona

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. Independente 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.

Precauções do Undecilato de Testosterona

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.

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 (substância ativa), a possibilidade de um tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial.

Deve-se ter precaução 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.

A testosterona pode causar aumento da pressão arterial e Undecilato de Testosterona (substância ativa) deve ser utilizado com cautela em homens com hipertensão.

Até o momento não foram realizados estudos clínicos com Undecilato de Testosterona (substância ativa) 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 indivíduos sadios ou para aumento de habilidade física.

Assim como todas as soluções oleosas, Undecilato de Testosterona (substância ativa) 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 (substância ativa).

Fertilidade

A terapia de reposição com testosterona pode reduzir reversivelmente a espermatogênese.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Nenhum efeito foi observado.

Este medicamento pode causar *doping*.

Ação do Undecilato de Testosterona

Resultados de eficácia

A eficácia de Undecilato de Testosterona (substância ativa), 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, esta porcentagem pode ser aumentada.

Características farmacológicas

Farmacodinâmica

O Undecilato de Testosterona (substância ativa) 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 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

Undecilato de Testosterona (substância ativa) 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 (substância ativa), na forma de solução oleosa, a substância ativa é gradualmente liberada a partir do depósito e é quase que completamente metabolizada por esterases 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 (substância ativa) 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 (substância ativa), 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 eticolanolona.

Condições no estado de equilíbrio

Após injeções intramusculares repetidas de 1000 mg de Undecilato de Testosterona (substância ativa) 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 $C_{\text{máx}}$ e $C_{\text{mín}}$ de testosterona no estado de equilíbrio foram cerca de 42 e 17 nmol/L, respectivamente.

Os níveis séricos pós-pico de testosterona diminuiram 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 (substância ativa) 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 embrioletal ou teratogênico foi observado na prole de ratos machos tratados com testosterona. A administração de Undecilato de Testosterona (substância ativa) 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.

Tolerância local e potencial de sensibilização por contato

Um estudo de tolerabilidade local em porcos, realizado após administração intramuscular, mostrou que Undecilato de Testosterona (substância ativa) não aumenta os efeitos de irritação já causados pelo solvente.

<p>O conteúdo desta bula foi extraído manualmente da bula original, sob supervisão técnica da farmacêutica responsável: Dra. Francielle Tatiana Mathias CRF/PR 24612. Consulte a bula original.</p>
