

Nebido® undecilato de testosterona

Forma farmacêutica:

solução injetável

Via de administração:

intramuscular

Apresentação:

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

Uso Adulto

Composição:

Cada mL de solução injetável contém 250 mg de undecilato de testosterona.

Excipientes: benzoato de benzila, óleo de rícino

Informações ao paciente:

Antes de iniciar o uso de um medicamento, é importante ler as informações contidas na bula, verificar o prazo de validade, o conteúdo e a integridade da embalagem. Mantenha a bula do produto sempre em mãos para qualquer consulta que se faça necessária.

Leia com atenção as informações presentes na bula antes de usar o produto, pois ela contém informações sobre os benefícios e os riscos associados ao uso do produto. Você também encontrará informações sobre o uso adequado do medicamento e sobre a necessidade de consultar o seu médico regularmente. Converse com o seu médico para obter maiores esclarecimentos sobre a ação do produto e sua utilização.

Como Nebido® (undecilato de testosterona) funciona?

Nebido® (undecilato de testosterona) é um medicamento que contém testosterona, um androgênio, como princípio ativo. Nebido® (undecilato de testosterona) é injetado em um local do corpo onde pode ser armazenado e gradualmente liberado em um determinado período de tempo.

A testosterona é produzida principalmente nos testículos e, em pequena quantidade, em uma outra glândula (córtex adrenal). A testosterona é importante para a expressão das características masculinas durante o desenvolvimento do feto, da criança e do adolescente e, posteriormente, para a manutenção das características sexuais masculinas e de funções dependentes do hormônio masculino (por exemplo, produção de esperma, próstata, vesículas seminais e epidídimo).

A produção insuficiente de testosterona resulta no hipogonadismo masculino. Os sinais e sintomas associados ao hipogonadismo incluem, mas não se limitam a disfunção erétil, diminuição do desejo sexual, cansaço, depressão, pêlos escassos e pouco desenvolvidos na região genital e risco aumentado dos ossos tornarem-se fracos (osteoporose), aumento da gordura no abdômen e diminuição da massa corporal magra e força muscular. A testosterona é administrada para melhorar os níveis hormonais deficientes no organismo e os sinais e sintomas relacionados.

Dependendo do órgão-alvo, a atividade da testosterona pode ser androgênica (por exemplo, na próstata, vesículas seminais, epidídimo) ou anabólica (proteínas) nos músculos, ossos, rins, fígado e na produção de células vermelhas no sangue.

Os efeitos da testosterona em alguns órgãos aparecem após a conversão da testosterona em estradiol (principal hormônio feminino), o qual se liga a receptores nas células-alvo (por exemplo, hipófise, tecido gorduroso, cérebro, ossos e células testiculares). Em homens com função deficiente das gônadas, 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.

Por que Nebido® (undecilato de testosterona) foi indicado?

Nebido® (undecilato de testosterona) é indicado na reposição de testosterona em homens que apresentam hipogonadismo primário e secundário.

Quando não devo usar Nebido® (undecilato de testosterona)?

Nebido® (undecilato de testosterona) não deve ser utilizado na presença das condições descritas a seguir. Caso apresente qualquer uma destas condições, informe seu médico.

- alergia (hipersensibilidade) ao undecilato de testosterona ou qualquer um dos componentes do produto;**
- presença ou suspeita de câncer, androgênio-dependente, de próstata ou da glândula mamária;**
- níveis sanguíneos elevados de cálcio associados a tumores malignos;**
- presença ou história de tumores de fígado.**

Nebido® (undecilato de testosterona) é contra-indicado para mulheres.

“Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.”

Até o momento não foram realizados ensaios clínicos com Nebido® (undecilato de testosterona) em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Em crianças, a testosterona, além de causar desenvolvimento precoce de características sexuais masculinas secundárias (masculinização), pode causar crescimento acelerado, maturação óssea e interrupção do crescimento, desta forma, reduzindo a altura final. A ocorrência de acne comum deve ser esperada.

“Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.”

- O que devo saber antes de usar Nebido® (undecilato de testosterona)?**

“Não use este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.”

Hormônios masculinos podem estimular o crescimento de câncer de próstata e aumentar as glândulas prostáticas (hipertrofia prostática benigna). Se você é idoso, você pode apresentar maior risco de aumento da próstata com o uso de androgênios, como Nebido® (undecilato de testosterona). Embora não exista evidência clara de que androgênios realmente promovam câncer da próstata, eles podem intensificar o crescimento de qualquer câncer de próstata pré-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, recomenda-se exames regulares da próstata.

- Que precauções devem ser adotadas?**

Como precaução você deve realizar regularmente exame da próstata para controle.

Se você está em tratamento prolongado com androgênios, você deve ser avaliado periodicamente pelo seu médico em relação aos valores sanguíneos (hemoglobina e hematócrito) para verificar se ocorreu aumento no número de células vermelhas no sangue (policitemia).

Raramente, após o uso de substâncias hormonais, tais como a testosterona, observou-se a ocorrência de tumores hepáticos. Nos tumores hepáticos que ocorreram, apenas muito raramente constatou-se malignidade. Apesar de ser improvável a ocorrência de um tumor, como precaução esta possibilidade deve ser considerada. Em casos isolados, pode ocorrer hemorragia abdominal relacionada a estes tumores, o que poderia se constituir em risco para a vida do paciente.

Assim, você deve procurar imediatamente um médico quando sentir dores intensas no abdome. Nem todas as sensações diferentes que você venha a sentir na parte superior de seu abdome podem ser consideradas como possível sinal de tumor ou de hemorragia. Entretanto, os transtornos que não desapareçam em curto espaço de tempo requerem atenção médica.

Informe seu médico se você tem ou já teve edema (isto é, retenção de líquido que tenha levado a, por exemplo, inchaço das pernas).

Também informe seu médico se você tem ou já teve apnéia do sono (parada involuntária transitória da respiração durante o sono), uma vez que esta pode piorar.

Até o momento não foram realizados ensaios clínicos com Nebido® (undecilato de testosterona) em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Em crianças, a testosterona, além de causar desenvolvimento precoce de características sexuais masculinas secundárias (masculinização), pode causar crescimento acelerado, maturação óssea e interrupção do crescimento, desta forma, reduzindo a altura final. A ocorrência de acne deve ser esperada.

Os androgênios não são adequados para promoção de desenvolvimento muscular em indivíduos saudios ou para aumento de habilidade física.

- O que devo fazer se estiver usando qualquer outro medicamento?**

“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.”

Também informe a qualquer outro médico ou dentista que venha a lhe prescrever outro medicamento que você está usando Nebido® (undecilato de testosterona).

Seu médico poderá precisar ajustar a dose se você estiver utilizando:

- medicamentos utilizados para o tratamento de nervosismo e problemas do sono (barbitúricos e outros indutores enzimáticos);**
- medicamentos para tratar dor ou inflamação (oxifembutazona);**
- anticoagulantes.**

Informe ao seu médico se você tem diabete porque pode ser necessário ajuste da medicação usada para o tratamento de diabete (androgênios, tais como o contido em Nebido® (undecilato de testosterona), podem intensificar os efeitos redutores da insulina sobre o açúcar no sangue).

Informe seu médico se você tem alguma alteração adquirida ou congênita na coagulação sanguínea, pois seu médico deve saber disso antes de decidir pelo uso de uma injeção intramuscular.

Como devo usar Nebido® (undecilato de testosterona)?

“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.”

“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”

Nebido® (undecilato de testosterona) é uma solução oleosa límpida amarelada que não possui odor e gosto característico. Cada ampola contém 1000 mg de undecilato de testosterona que será administrada pelo seu médico a cada 10 a 14 semanas. As injeções administradas com esta frequência mantêm níveis suficientes de testosterona e não levam a níveis sanguíneos de testosterona excessivamente elevados.

As injeções devem ser administradas de forma muito lenta. Nebido® (undecilato de testosterona) deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular. Deve-se evitar, com especial atenção, a administração dentro de vaso sanguíneo.

- Início do tratamento**

Seu médico irá avaliar os níveis de testosterona no seu sangue antes do início do tratamento. O intervalo entre a primeira e a segunda injeção pode ser reduzido para 6 semanas. Isto dependerá de seus sintomas e dos níveis de testosterona. Com este intervalo inicial diminuído, o nível de testosterona necessário será alcançado rapidamente.

- Individualização do tratamento**

Seu médico irá avaliar seu nível sanguíneo de testosterona ocasionalmente no final de um intervalo entre as injeções. Níveis séricos abaixo do normal irão indicar a necessidade de intervalo menor entre a administração de injeções. No caso de níveis séricos elevados, seu médico pode considerar um aumento do intervalo entre a administração de duas injeções. O intervalo entre a administração de injeções deve sempre permanecer dentro do intervalo recomendado de 10 a 14 semanas.

- O que devo fazer no caso de esquecimento de administração de uma injeção de Nebido® (undecilato de testosterona)?**

Para que o tratamento seja eficaz, siga rigorosamente os intervalos de injeção indicados por seu médico.

- O que pode ocorrer com a interrupção do tratamento com Nebido® (undecilato de testosterona)?**

Quando o tratamento com Nebido® (undecilato de testosterona) é interrompido, os sintomas da deficiência de testosterona podem voltar a ocorrer.

Quais os males que este medicamento pode causar?

“Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.”

Assim como ocorre com todos os medicamentos, o uso de Nebido® (undecilato de testosterona) pode ocasionar reações adversas, embora nem todas as pessoas as tenham.

Se alguma das reações adversas se tornar grave ou se você notar alguma outra reação não listada nesta bula, informe ao seu médico.

As reações adversas mais frequentes (10 em cada 100 pacientes) são acne e dor no local da injeção.

Reações adversas frequentes (entre 1 e 10 em cada 100 pacientes):

- níveis muito aumentados de células vermelhas no sangue;**
- ganho de peso;**
- fogacho;**
- acne;**
- aumento de um antígeno específico da próstata (aumento da resposta imune), problemas de próstata, aumento do tamanho da próstata;**
- diversos tipos de reações no local da injeção, incluindo dor, desconforto, coceira, vermelhidão, hematoma e irritação.**

Reações adversas pouco frequentes (entre 1 e 10 a cada 1000 pacientes):

- número aumentado de células vermelhas no sangue, concentração aumentada de glóbulos vermelhos no sangue, aumento da hemoglobina;**
- reação alérgica;**
- aumento do apetite, alterações sanguíneas (aumento na hemoglobina glicosilada, colesterol ou lipídeos sanguíneos);**
- depressão, desordem emocional, insônia, cansaço, agressividade ou irritabilidade;**
- dor de cabeça, enxaqueca ou tremor;**
- distúrbio cardiovascular, pressão sanguínea alta, aumento da pressão sanguínea ou tontura;**
- bronquite, sinusite, tosse, encurtamento da respiração, ronco, problemas na voz;**
- diarréia, náusea;**
- alteração no teste de função hepática, por exemplo aumento da substância aspartato aminotransferase;**
- queda de cabelo, reações de pele como vermelhidão, erupção cutânea, erupção cutânea papular (rash papular), coceira ou pele seca;**
- dor nas articulações, dor nas mãos e nos pés, espasmo muscular, tensão muscular, dor muscular, rigidez muscular em geral, aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea;**
- diminuição do jato urinário, retenção da urina, urgência urinária noturna, distúrbios do trato urinário ou dor ao urinar;**
- aumento das células da próstata (neoplasia prostática intraepitelial), endurecimento do tecido prostático, inflamação da próstata, distúrbios da próstata, aumento do desejo sexual, diminuição do desejo sexual, dor nos testículos, endurecimento do tecido**

mamário, dor nas mamas, crescimento em excesso da mama, aumento do hormônio feminino estradiol, aumento nos níveis de testosterona sanguínea;

- cansaço, sensação geral de fraqueza, suor excessivo, suores noturnos.**

A solução oleosa de Nebido® (undecilato de testosterona) pode atingir os pulmões (microêmbolos no pulmão por soluções oleosas) o que pode, em casos raros, provocar sinais e sintomas como tosse, respiração curta, mal-estar geral, suor excessivo, dor no peito, tontura, parestesia ou desmaio. Essas reações podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis.

Além das reações adversas mencionadas acima, nervosismo, hostilidade, breves interrupções da respiração durante o sono, várias reações cutâneas, incluindo caspas e pele oleosa, aumento da frequência de ereções e, em casos muito raros, amarelamento da pele e dos olhos (icterícia) foram reportados no tratamento com preparações contendo testosterona.

Terapia com altas doses de preparações com testosterona comumente interrompe ou reduz a produção de esperma que, no entanto, retorna ao normal com a descontinuação do tratamento. A terapia de reposição de testosterona para hipogonadismo pode, em casos raros, causar ereções dolorosas persistentes (priapismo). Administrações de longa duração ou em altas doses de testosterona ocasionalmente aumentam a ocorrência de retenção de água e edema (inchaço devido à retenção de fluidos).

Apesar de essas reações adversas não terem sido relatadas durante os estudos clínicos realizados com Nebido® (undecilato de testosterona), não se pode descartar a possibilidade de ocorrerem durante o tratamento.

“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.”

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Seu médico irá determinar os intervalos entre a administração das injeções a fim de que seja evitado o aumento dos níveis de testosterona no sangue. No caso de ocorrência acidental de superdose, não é necessária a adoção de qualquer medida terapêutica especial, com exceção de interrupção do tratamento ou redução da dose terapêutica.

Onde e como devo guardar Nebido® (undecilato de testosterona)?

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

Informações técnicas aos profissionais de saúde:

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 manifestam-se após conversão periférica da testosterona a estradiol, que então liga-se 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 a 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 esterases séricas, formando testosterona e ácido undecanóico. No dia subsequente à administração, já se pode verificar o aumento dos níveis séricos de testosterona, acima dos valores 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 a homens com hipogonadismo. Os níveis pós-máximos de testosterona diminuiram 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 a homens idosos, determinou-se volume aparente de distribuição de aproximadamente 1,0 L/kg.

Metabolismo:

A testosterona, que é gerada pela metabolização do éster undecilato de testosterona, é metabolizada e excretada da mesma forma que a testosterona endógena. O ácido undecanóico 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 glucurônico e sulfúrico e 6% aparece nas fezes após circulação entero-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_{max} e C_{min} de testosterona no estado de equilíbrio foram cerca de 42 e 17^{min} nmol/L, respectivamente.

Os níveis séricos pós-máximos 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 aguda

Como ocorre com outros hormônios esteróides 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-dependentes. Em geral, deve-se considerar que esteróides sexuais podem promover o crescimento de determinados tumores e tecidos hormônio-dependentes.

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 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.

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 local já causados pelo solvente.

Resultados de eficácia:

A eficácia de Nebido® (undecilato de testosterona), como 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”), esta porcentagem pode ser aumentada.

Indicação:

Reposição de testosterona em hipogonadismo masculino primário e secundário.

Contra-indicações:

Nebido® (undecilato de testosterona) não deve ser utilizado em carcinomas androgênio-dependentes de próstata ou de glândula mamária do homem; hipercalcemia que acompanha tumores malignos; tumores hepáticos atuais ou antecedentes dos mesmos; hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um de seus excipientes.

O uso de Nebido® (undecilato de testosterona) é contra-indicado em mulheres.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:

Ver item “Posologia” abaixo.

Posologia:

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.

► Início do tratamento

Antes do início do tratamento, os níveis séricos de testosterona devem ser avaliados. 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 de injeções deve permanecer dentro da faixa recomendada de 10 a 14 semanas.

Advertências:

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 qualquer 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, recomenda-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”).

Em casos raros, tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, malignos têm sido observados em pacientes que utilizam substâncias hormonais como as contidas, por exemplo, em produtos contendo testosterona. Em casos isolados, estes tumores têm levado a hemorragias intra-abdominais com risco para a vida do paciente. Tumor hepático deve ser considerado no diagnóstico diferencial quando 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).

Deve-se ter precaução em pacientes predispostos a edema.

Até o momento não foram realizados ensaios 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. Deve-se esperar a ocorrência de acne vulgar.

Apnéia do sono preexistente pode ser potencializada.

Os androgênios não são adequados para promoção de desenvolvimento muscular em indivíduos saudios 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, dispnéia, 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.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:

► Idosos

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 qualquer 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, recomenda-se exames regulares da próstata.

► Crianças

Até o momento não foram realizados ensaios 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. Deve-se esperar a ocorrência de acne vulgar.

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas:

Nenhum efeito foi observado.

Interações medicamentosas:

► Fármacos que afetam a testosterona

- Barbituratos e outros indutores enzimáticos

Podem ocorrer interações com fármacos que induzem enzimas microsossmais, 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 a este 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.

Reações adversas a medicamentos:

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

As reações adversas mais frequentes no 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)*. As frequências são baseadas em dados de estudos clínicos. 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).

Classificação por sistema corpóreo	Frequente (≥ 1/100 e < 1/10)	Pouco frequente (≥ 1/1000 e < 1/100)
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	Policitemia	Aumento do hematócrito <p>Aumento da contagem de células vermelhas do sangue</p> Aumento da hemoglobina
Distúrbios imunológicos		Hipersensibilidade
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Aumento de peso corpóreo	Aumento do apetite <p>Aumento da hemoglobina glicosilada</p> Hipercolesterolemia <p>Aumento de triglicérides sanguíneos</p> Aumento do colesterol sanguíneo
Distúrbios psiquiátricos		Depressão <p>Distúrbio emocional</p> Insônia <p>Fadiga</p> Agressividade <p>Irritabilidade</p>
Distúrbios no sistema nervoso		Cefaléia <p>Enxaqueca</p> Tremor
Distúrbios vasculares	Fogacho	Distúrbio cardiovascular <p>Hipertensão</p> Aumento da pressão sanguínea <p>Tontura</p>
Distúrbio respiratório, torácico e mediastínico		Bronquite <p>Sinusite</p> Tosse <p>Dispnéia</p> Ronco <p>Disfonia</p>
Distúrbios gastrointestinais		Diarréia <p>Náusea</p>
Distúrbios hepato-biliares		Teste de função hepática alterado <p>Aumento de aspartato aminotransferase</p>
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos	Acne	Alopecia <p>Eritema</p> Erupção cutânea <p>Rash papular</p> Prurido <p>Pele seca</p>
Distúrbios no sistema músculo-esquelético e nos tecidos conectivos		Artralgia <p>Dor nas extremidades</p> Espasmo muscular <p>Tensão muscular</p> Mialgia <p>Rigidez músculo-esquelética</p> Aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea

Classificação por sistema corpóreo	Frequente (≥ 1/100 e < 1/10)	Pouco frequente (≥ 1/1000 e < 1/100)
Distúrbio renal e urinário		Diminuição do fluxo urinário <p>Retenção urinária</p> Distúrbio do trato urinário <p>Noctúria</p> Disúria
Distúrbios no sistema reprodutivo e nas mamas	Aumento do antígeno específico da próstata <p>Exame anormal da próstata</p> Hiperplasia prostática benigna	Neoplasia prostática intraepitelial <p>Endurecimento prostático</p> Prostatite <p>Distúrbio prostático</p> Aumento ou diminuição da libido <p>Dor testicular</p> Endurecimento das mamas <p>Dor nas mamas</p> Ginecomastia <p>Aumento do estradiol</p> Aumento da testosterona livre sanguínea <p>Aumento da testosterona sanguínea</p>
Distúrbios e condições gerais no local de administração	Diversos tipos de reações no local da injeção***	Fadiga <p>Astenia</p> Hiperidrose <p>Suores noturnos</p>

* 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 de soluções oleosas pode, em casos raros, levar a sinais e sintomas como tosse, dispnéia, 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 reportados em estudos clínicos (dois casos em mais de 4000 injeções), bem como na experiência pós-comercialização (*vide* item “Advertências”).

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

Terapia com preparações com testosterona em altas doses 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.

Apesar de essas reações adversas não terem sido reportadas durante os estudos clínicos realizados com Nebido® (undecilato de testosterona), não se pode descartar a possibilidade de ocorrerem durante o tratamento.

“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.”

Superdose:

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

Armazenagem:

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com a retenção de receita.

MS-1.0020.0123

Farm. Resp.: Dr. Paulo Camossa
CRF-SP nº 15927

Lote, data de fabricação e validade: *vide* cartucho.

Fabricado por:

Schering AG

Berlim - Berlim - Alemanha

Importado e distribuído por:

Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.

Rua Canhoneiro de Évora, 255/339/383 - Santo Amaro
04708-010 - São Paulo - SP

www.schering.com.br

C.N.P.J. nº 56.990.534/0001-67

Atendimento ao Consumidor: **0800 7021241**

VE0108-0508