



BAYER

## Nebido Testosterona Undecanoato 1000 mg 4 ml – Caja por 1 Ampolla



### NEBIDO® Solución Inyectable

Laboratorio: BAYER

#### **Drogas:**

- Testosterona

#### **Acciones:**

- Hormonoterápicos: Androgenoterapia

#### **Acciones:**

- Cada ampolla contiene: 1.000 mg de Undecanoato de Testosterona (correspondientes a 631.5 mg de Testosterona) en una solución inyectable de 4 ml (250 mg de undecanoato de Testosterona/ ml).
- Solución inyectable. Solución oleosa amarillenta, transparente.
- **Grupo farmacoterapéutico:** Andrógenos, derivados del 3-oxoandrosteno (4). *Código ATC:* G03B A03.
- Sustitución de testosterona en el hipogonadismo masculino primario y secundario.



- **Propiedades farmacodinámicas:** El undecanoato de testosterona es un éster del andrógeno natural testosterona. La forma activa, testosterona, se forma por escisión de la cadena lateral. La testosterona es el andrógeno más importante del varón, que se sintetiza principalmente en los testículos y en pequeña extensión en la corteza suprarrenal. La testosterona es responsable de la expresión de las características masculinas durante el desarrollo fetal, infantil y puberal y, después, del mantenimiento del fenotipo masculino y de las funciones dependientes de andrógenos (p. ej. espermatogénesis, glándulas sexuales accesorias). La secreción insuficiente de testosterona ocasiona hipogonadismo masculino, que se caracteriza por concentraciones bajas de testosterona en el suero. Los signos y los síntomas asociados con el hipogonadismo masculino incluyen, aunque no están limitados a, disfunción eréctil y disminución del deseo sexual, fatiga, humor depresivo y ausencia de características sexuales secundarias, su desarrollo incompleto o su regresión, riesgo aumentado de osteoporosis, aumento de la grasa visceral y disminución de la masa corporal magra y fuerza muscular. Los andrógenos exógenos se administran para mejorar las concentraciones deficientes de testosterona endógena y los signos y síntomas relacionados. Dependiendo del órgano diana, el espectro de actividades de la testosterona es principalmente androgénico (p. ej.: próstata, vesículas seminales, epidídimo) o anabólico proteico (músculo, hueso, hematopoyesis, riñón, hígado). Los efectos de la testosterona en algunos órganos se presentan después de la conversión periférica de la testosterona en estradiol, el que se une a los receptores de estrógenos en el núcleo de las células diana, p. ej. las células hipofisarias, grasas, cerebrales, óseas y testiculares de Leydig. En el varón hipogonadal los andrógenos disminuyen la masa grasa corporal, aumentan la masa magra corporal, la fuerza muscular e impiden la pérdida ósea. Los andrógenos pueden mejorar la función sexual y también pueden ejercer efectos psicotropos positivos al mejorar el humor. **Propiedades farmacocinéticas:** *Absorción:* Nebido es una preparación de depósito de undecanoato de testosterona que se administra intramuscularmente y, por tanto, se evita el efecto de primer paso. Después de la inyección intramuscular de undecanoato de testosterona como solución oleosa, el compuesto se libera gradualmente del depósito y es casi completamente escindido por las esterasas séricas en testosterona y ácido undecanoico. El aumento de las concentraciones séricas de testosterona por encima de los valores basales ya puede medirse 1 día después de la administración. *Distribución:* En 2 estudios separados se midieron concentraciones máximas medias de testosterona de 24 y 45 nmol/l unos 14 y 7 días, respectivamente, después de la administración I.M. única de 1.000 mg de undecanoato de testosterona a varones hipogonadales. Las concentraciones posmáximas de testosterona disminuyeron con una vida media estimada de unos 53 días. En el suero del hombre, aproximadamente el 98% de la testosterona circulante está unida a la SHBG y albúmina. Sólo la fracción libre de testosterona se considera biológicamente activa. Después de la infusión intravenosa de testosterona a varones ancianos, se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 1.0 l/kg. *Metabolismo:* La testosterona generada por esterólisis del undecanoato de testosterona se metaboliza y excreta del mismo modo que la testosterona endógena. El ácido undecanoico se metaboliza por  $\beta$ -oxidación del mismo modo que otros ácidos carboxílicos alifáticos. *Excreción:* La testosterona tiene un amplio metabolismo hepático y extrahepático. Después de la administración de testosterona radiomarcada, aproximadamente el 90% de la radiactividad aparece en la orina como conjugados del ácido glucurónico y ácido sulfúrico y el 6% aparece en las heces después de circulación enterohepática. Los productos urinarios incluyen androsterona y etiolanolona. *Condiciones de estado estable:* Después de la inyección I.M. repetida de 1.000 mg de undecanoato de testosterona a varones hipogonadales usando un intervalo de 10 semanas entre 2 inyecciones, las condiciones en estado de equilibrio se alcanzaron entre la 3a y 5a administración. Los valores medios de las  $C_{máx}$  y  $C_{mín}$  de testosterona en estado de equilibrio eran aproximadamente 42 y 17 nmol/l, respectivamente. Las concentraciones posmáximas de testosterona en suero disminuyeron con una vida media de unos 90 días, lo que se corresponde con la velocidad de liberación del depósito. **Datos preclínicos sobre seguridad:** Hay un número limitado de estudios específicos de toxicidad con el undecanoato de testosterona. Sin embargo, la testosterona, como principio activo, es generada por esterólisis del undecanoato de testosterona y, por tanto, la evaluación también se basa en los resultados de los estudios con otros ésteres de la testosterona o testosterona libre. **Toxicidad aguda:** Como con las hormonas esteroideas en general, la toxicidad aguda de la testosterona es muy baja. **Toxicidad crónica:** No se observaron efectos que pudieran indicar un riesgo inesperado para el hombre durante los estudios de toxicidad sistémica en una especie de roedor o no roedor después de la administración repetida del éster de undecanoato o bien enantato de testosterona. **Potencial mutágeno y tumorigénico:** Las investigaciones in vitro e in vivo sobre el efecto mutagénico del undecanoato de testosterona y los estudios con testosterona no mostraron indicios de un potencial mutagénico. Los estudios en roedores indican un efecto promotor de la testosterona o de sus ésteres en el desarrollo de los tumores hormonodependientes. En general, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes. **Toxicidad en la reproducción:** Estudios de fertilidad en roedores y primates han demostrado que el tratamiento con testosterona puede alterar la fertilidad al suprimir la espermatogénesis de un modo dependiente de la dosis. Además, no se



observaron efectos embriofetales ni teratogénicos en la descendencia de ratas machos tratadas con testosterona. La administración de Nebido puede causar virilización de fetos hembras en ciertas fases del desarrollo. Sin embargo, las investigaciones de los efectos embriotóxicos, en particular de los teratogénicos, no mostraron indicios de que sean de esperar posteriores alteraciones del desarrollo de órganos. **Tolerancia local y potencial de sensibilización por contacto:** El estudio de tolerabilidad local en cerdos después de la administración intramuscular mostró que Nebido no aumenta los efectos irritativos ya causados por el disolvente. El disolvente de Nebido se ha utilizado durante muchos años en numerosas formulaciones para uso humano. Hasta ahora, no se han observado efectos irritativos locales que objeten la continuación de su utilización.

- **Método de administración:** Solución inyectable. **Posología:** Nebido (1 ampolla corresponde a 1.000 mg de undecanoato de testosterona) se inyecta cada 10 a 14 semanas. Las inyecciones con esta frecuencia permiten mantener concentraciones suficientes de testosterona y no ocasionan acumulación. Las inyecciones deben administrarse muy despacio. Nebido tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular. Se ha de tener especial cuidado para evitar la inyección intravascular. Ver Instrucciones de uso/ manejo para evitar lesiones en la apertura. **Inicio del tratamiento:** Deben determinarse las concentraciones séricas de testosterona antes de empezar el tratamiento. El primer intervalo de inyección puede reducirse a un mínimo de 6 semanas. Con esta dosis de carga se alcanzarán rápidamente concentraciones en estado de equilibrio. **Individualización del tratamiento:** Es aconsejable determinar las concentraciones séricas de testosterona ocasionalmente al final de un intervalo de inyección. Concentraciones séricas inferiores al rango normal indicarían la necesidad de un intervalo de inyección más corto. En caso de concentraciones séricas altas, puede considerarse la ampliación del intervalo de inyección. El intervalo de inyección debe permanecer en el rango recomendado de 10 a 14 semanas. **Información adicional sobre poblaciones especiales:** *Pacientes pediátricos:* Nebido no está indicado para su uso en niños y adolescentes y no se ha evaluado clínicamente en varones menores de 18 años (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Pacientes geriátricos:* Los datos limitados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Pacientes con insuficiencia hepática:* No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de Nebido está contraindicado en los varones con tumores hepáticos actuales o pasados (ver Contraindicaciones). *Pacientes con disfunción renal:* No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal.
- Con respecto a los eventos adversos asociados al uso de andrógenos, remitirse a la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados durante el tratamiento con Nebido son acné y dolor en el lugar de inyección. En la tabla 1 siguiente se exponen las reacciones adversas al fármaco (RAF) según las clasificaciones por órganos y sistemas de MedDRA (COS MedDRA, versión 10.1)\* reportadas con Nebido. Las frecuencias se basan en los datos de ensayos clínicos y se definen como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las RAF se comunicaron en 6 estudios clínicos (N=422) y se consideraron al menos posiblemente relacionadas causalmente con Nebido. **Ver Tabla Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** La microembolia pulmonar por soluciones oleosas puede causar en casos raros signos y síntomas como tos, disnea, malestar general, hiperhidrosis, dolor torácico, mareos, parestesia o síncope. Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de las inyecciones y son reversibles. Casos sospechados por la compañía o el notificador de microembolia pulmonar oleosa se han comunicado raramente en ensayos clínicos (en  $\geq 1/10.000$  inyecciones y  $< 1/1.000$  inyecciones) y de la experiencia poscomercialización (ver la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado sospechas de reacciones anafilácticas después de la inyección de Nebido. Además de las reacciones adversas mencionadas antes, en el tratamiento con preparaciones de testosterona se ha comunicado nerviosismo, hostilidad, apnea del sueño, diversas reacciones cutáneas que incluyen seborrea, frecuencia aumentada de erecciones y en casos muy raros ictericia. El tratamiento con dosis altas de preparaciones con testosterona interrumpe o reduce con frecuencia reversiblemente la espermatogénesis, reduciendo así el tamaño de los testículos; la terapia de reemplazo con testosterona en el hipogonadismo puede causar en casos raros erecciones dolorosas y persistentes (priapismo). La administración a largo plazo o en dosis altas de testosterona aumenta ocasionalmente la incidencia de retención de agua y edema.
- Carcinoma andrógeno dependiente de próstata o de la glándula mamaria masculina. Hipercalemia que acompaña a tumores malignos. Tumores hepáticos actuales o pasados. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. El uso de Nebido está contraindicado en la mujer.
- **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Nebido sólo debe usarse si el hipogonadismo (hiper e hipogonadotrófico) ha sido demostrado y si cualquier otra etiología, responsable de los síntomas, ha sido excluida antes del inicio del tratamiento. La insuficiencia de testosterona debe ser claramente demostrada mediante datos clínicos



(regresión de las características sexuales secundarias, cambios en la composición corporal, astenia, disminución de la libido, disfunción eréctil, etc.) y confirmada mediante 2 mediciones distintas de testosterona en sangre. Los ancianos tratados con andrógenos pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar hiperplasia prostática. Aunque no hay indicaciones claras de que los andrógenos generen realmente carcinoma prostático, éstos pueden fomentar el crecimiento de cualquier carcinoma prostático existente. Por tanto, se ha de excluir el carcinoma prostático antes de empezar un tratamiento con preparaciones de testosterona. En pacientes que reciban terapia con testosterona debe realizarse un seguimiento periódico cuidadoso de la glándula prostática y de las mamas, de acuerdo a los métodos establecidos (examen digital rectal y determinación sérica de PSA), al menos 1 vez al año y 2 veces al año en pacientes de edad avanzada o pacientes de riesgo (aquellos con factores de riesgo clínico o familiar). Como medida precautoria, se recomiendan exámenes regulares de la próstata en el hombre. La hemoglobina y el hematocrito deben controlarse periódicamente en los pacientes bajo tratamiento a largo plazo con andrógenos para detectar casos de policitemia (ver Efectos colaterales). Casos de tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarios de sustancias hormonales, como los compuestos con andrógenos. Si en los varones que usan Nebido se presentaran molestias abdominales superiores graves, hepatomegalia o signos y síntomas de hemorragia intraabdominal, un tumor hepático debe incluirse en las consideraciones diagnósticas diferenciales. Se ha de tener precaución en los pacientes predispuestos a edema, pues el tratamiento con andrógenos puede ocasionar aumento de la retención de sodio y agua (ver Efectos colaterales). En el caso de complicaciones graves caracterizadas por edema con o sin insuficiencia cardíaca congestiva debe detenerse el tratamiento inmediatamente (ver sección Efectos colaterales). La testosterona puede ocasionar un aumento en la presión arterial y Nebido debe utilizarse con precaución en hombres que sufran hipertensión. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos con Nebido en niños o adolescentes menores de 18 años. En niños, la testosterona, además de causar masculinización, puede acelerar el crecimiento y la maduración ósea y causar cierre epifisario prematuro, reduciendo así la talla final. Es de esperar la aparición de acné vulgar. Puede potenciarse una apnea del sueño preexistente. Los andrógenos no son adecuados para estimular el desarrollo muscular en individuos sanos ni para aumentar la capacidad física. Como todas las soluciones oleosas, Nebido tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular y muy despacio (a lo largo de dos minutos). La microembolia pulmonar por soluciones oleosas puede causar en casos raros signos y síntomas como tos, disnea, malestar general, hiperhidrosis, dolor torácico, mareos, parestesia o síncope. Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la inyección y son reversibles. El paciente deberá ser mantenido en observación durante y después de cada inyección, con el fin de poder apreciar los posibles signos y síntomas de microembolismo pulmonar relacionado con las soluciones oleosas. El tratamiento es normalmente de apoyo, p. ej.: administración de oxígeno suplementario. Se han notificado sospecha de reacciones anafilácticas después de la inyección de Nebido. Algunos estudios post marketing han sugerido un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares serios como infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular asociado con la terapia de reemplazo con testosterona. Antes de iniciar la terapia, el paciente debe ser evaluado desde el punto de vista cardiovascular, en especial en relación a la presencia de factores de riesgo, como por ejemplo, presencia de cardiomiopatía isquémica o eventos cardiovasculares previos. Estos antecedentes deben ser cuidadosamente sopesados contra el beneficio esperado para el paciente, el cual debe ser cuidadosamente monitoreado por posibles eventos cardiovasculares graves mientras está en terapia con testosterona.

- **Embarazo y lactancia:** No procede. **Fertilidad:** La terapia de sustitución de la testosterona puede reducir reversiblemente la espermatogénesis (ver Efectos colaterales y Datos preclínicos sobre seguridad). **Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria:** No se han observado efectos.
- **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Fármacos que afectan a la testosterona:** *Barbituratos y otros inductores enzimáticos:* Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales, lo que puede producir una depuración aumentada de la testosterona. **Efectos de los andrógenos en otros fármacos:** *Oxifenbutazona:* Se han comunicado concentraciones séricas aumentadas de la oxifenbutazona. *Anticoagulantes orales:* Se ha comunicado que la testosterona y sus derivados aumentan la actividad de los anticoagulantes orales, derivados de la cumarina, lo que posiblemente requiere un ajuste de la dosis. Con independencia de este hallazgo y por regla general, siempre se tienen que tener en cuenta las limitaciones del uso de inyecciones intramusculares en pacientes con irregularidades genéticas o adquiridas de la coagulación sanguínea. *Hipoglucemiantes:* Los andrógenos pueden aumentar los efectos hipoglucemiantes de la insulina. Por tanto, puede ser necesario disminuir la dosis de los hipoglucemiantes.
- No se requieren medidas terapéuticas especiales, excepto la terminación del tratamiento con el fármaco o la reducción de la dosis después de una sobredosis.
- Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 4 ml.

