



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-25099597-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-25099597-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEBIDO / UNDECANOATO DE TESTOSTERONA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE INTRAMUSCULAR, UNDECANOATO DE TESTOSTERONA 1000 mg/4 ml; aprobado por Certificado N° 52.051.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

NEBIDO / UNDECANOATO DE TESTOSTERONA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE INTRAMUSCULAR, UNDECANOATO DE TESTOSTERONA 1000 mg/4 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: IF-2022-61454733-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-61454788-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-61454835-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.051, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-25099597-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.06 20:38:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.06 20:38:11 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

NEBIDO®

UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

INYECTABLE i.m.

1000 mg/ 4ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a utilizar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus signos de la enfermedad son los mismos que los suyos.

Si usted sufre cualquier evento adverso pregunte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto.

En este prospecto:

1. ¿Qué es Nebido y para qué se utiliza?
2. Lo que debe saber antes de usar Nebido
3. ¿Cómo usar Nebido?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Nebido
6. Contenido del envase y otra información

Nebido / solución inyectable 1000 mg/4ml

El principio activo es undecanoato de testosterona

1. ¿QUÉ ES NEBIDO Y PARA QUÉ SE USA?

Nebido contiene testosterona, una hormona masculina, como principio activo. Nebido se inyecta en un músculo en su cuerpo. En el músculo forma un depósito desde el que se libera gradualmente durante un periodo de tiempo.

Nebido se usa en el varón adulto para sustituir la testosterona en el tratamiento de varios problemas de salud causados por falta de testosterona (hipogonadismo masculino).

2. LO QUE DEBE SABER ANTES DE USAR NEBIDO

No use Nebido

- Si es alérgico al undecanoato de testosterona o a cualquier de los otros componentes de Nebido.

- Si tiene cáncer dependiente de andrógenos o sospecha de cáncer de la próstata o de mama.
- Si tiene concentraciones aumentadas de calcio en la sangre que acompañan a tumores malignos.
- Si tiene o ha tenido un tumor hepático.

Nebido no está destinado a uso en la mujer.

Advertencias y Precauciones

Informe a su médico o farmacéutico antes de usar Nebido

Nebido será inyectado intramuscularmente (en un músculo) por un médico.

Abuso y dependencia a fármacos:

Siempre use este medicamento exactamente como se lo indicó su doctor o farmacéutico.

El abuso de la testosterona, especialmente si usa una gran cantidad de este medicamento por sí solo o con otros esteroides androgénicos anabólicos, puede causar problemas de salud serios a su corazón o vasos sanguíneos (que pueden ocasionar la muerte), a la salud mental y/o del hígado.

Las personas que han abusado de la testosterona pueden volverse dependientes y es posible que experimenten síntomas de abstinencia cuando la dosis cambia significativamente o cuando se suspende inmediatamente. No debe abusar de este medicamento por sí solo ni con otros esteroides androgénicos anabólicos ya que conlleva serios riesgos para la salud (ver “Efectos adversos”).

Informe a su médico si tiene o ha tenido

- Edema (retención de líquidos que ocasiona piernas hinchadas).
- Interrupciones temporales de la respiración durante el sueño (apnea), pues pueden empeorar.
- Aumento en la presión arterial, o si usted está siendo tratado por presión arterial alta, dado que la testosterona puede causar un aumento en la presión arterial.
- Trastornos hemorrágicos.
- Trombofilia (un trastorno de la coagulación de la sangre que aumenta el riesgo de trombosis - coágulos sanguíneos en los vasos sanguíneos).

Si usted padece de enfermedad severa del corazón, hígado o riñón, el tratamiento con Nebido puede ocasionar complicaciones graves, como retención de agua en su organismo, a veces acompañada por insuficiencia cardíaca (congestiva). Por favor informe a su médico inmediatamente si nota cualquier signo de retención de agua.

Exploración/consulta médica

Las hormonas masculinas pueden aumentar el crecimiento de cáncer de próstata y de las glándulas prostáticas agrandadas (hipertrofia prostática benigna). Antes de que su médico le inyecte Nebido, él le examinará para comprobar que no tiene cáncer de próstata. Si tiene una edad avanzada, puede tener un riesgo aumentado de agrandamiento de la próstata cuando use andrógenos como Nebido. Aunque no hay una evidencia clara de que los andrógenos generen realmente cáncer de próstata, éstos pueden favorecer el crecimiento de un carcinoma de próstata ya existente.

Su médico le realizará exámenes regulares de la próstata, especialmente si tiene edad avanzada. También le tomará regularmente muestras de sangre.

Después del uso de sustancias hormonales, como los compuestos con andrógenos, se han observado casos de tumores hepáticos benignos (no cancerosos) y malignos (cancerosos). Aunque es improbable que se observe un tumor, éstos representarían un problema de salud. En casos aislados, puede haber una hemorragia interna de estos tumores, lo que puede poner en peligro la vida.

Por tanto, debe procurar siempre la atención urgente inmediata de un médico si padece dolores abdominales intensos. No todas las sensaciones inusuales que pueda sentir en el abdomen superior pueden considerarse como posible signo de tumor o hemorragia. Sin embargo, las que no desaparecen en breve tiempo debieran ser atendidas por su médico.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

El uso de Nebido no está indicado para niños y adolescentes.

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos clínicos con Nebido en niños o adolescentes menores de 18 años.

La testosterona en los niños, además de causar desarrollo prematuro de los caracteres sexuales secundarios masculinos (masculinización), puede acelerar el crecimiento y la maduración ósea e interrumpir el crecimiento, reduciendo así la talla final. Es de esperar la aparición de acné vulgar.

Adultos mayores (65 años o mayores)

Los datos limitados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver “*Exploración/consulta médica*”).

Pacientes con la función hepática alterada

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 “*No use Nebido*”).

Pacientes con la función renal alterada

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal.

Otros medicamentos y Nebido

Por favor informe a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los obtenidos sin receta.

El médico puede estimar necesario ajustar la dosis si está tomando cualquiera de los siguientes:

- Medicamentos usados para tratar el nerviosismo y problemas del sueño (barbituratos u otros inductores enzimáticos).
- Medicamentos usados para tratar el dolor o la inflamación (oxifenbutazona).

- Comprimidos que diluyen la sangre (anticoagulantes orales derivados de cumarina) ya que esto puede aumentar el riesgo de sangrado. El médico controlará la dosis.
- Medicamentos para el tratamiento de diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis del medicamento para reducir el azúcar en sangre. Como los demás andrógenos, la testosterona puede aumentar el efecto de insulina.

Informe a su médico si padece problemas de la coagulación de la sangre, pues es importante que su médico lo sepa antes de decidir administrarle una inyección de Nebido.

Embarazo, lactancia, fertilidad

Nebido está indicado para su uso en hombres solamente.

El tratamiento con preparaciones de dosis altas de testosterona comúnmente puede detener o reducir de forma reversible la producción de espermatozoides (ver también “*Posibles eventos adversos*”).

Conducción y uso de maquinaria

Nebido no tiene ningún efecto observado en su capacidad para conducir o usar maquinarias.

3. ¿CÓMO USAR NEBIDO?

Su médico le inyectará Nebido (1 vial) muy despacio en un músculo. Le administrará las inyecciones cada 10 a 14 semanas. Esto es suficiente para mantener concentraciones suficientes de testosterona sin producir un aumento excesivo de testosterona en la sangre.

Nebido tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular. Se ha de tener precaución especial para evitar la inyección en un vaso sanguíneo.

Inicio del tratamiento

Su médico le determinará las concentraciones sanguíneas de testosterona antes de empezar el tratamiento y durante las etapas iniciales del tratamiento. Puede administrarle la segunda inyección sólo después de seis semanas para alcanzar rápidamente la concentración necesaria de testosterona. Esto dependerá de sus síntomas y de las concentraciones de testosterona.

Mantenimiento de las concentraciones de Nebido durante el tratamiento

El intervalo de inyección siempre estará dentro del intervalo recomendado de 10 a 14 semanas. Su médico le determinará regularmente las concentraciones de testosterona, al final de un intervalo de inyección, para comprobar que es la concentración correcta. Si la concentración es demasiado baja, su médico podrá decidir administrarle las inyecciones más frecuentemente. Si sus concentraciones de testosterona son altas, su médico podrá decidir administrarle las inyecciones menos frecuentemente. No omita las citas para la inyección. De lo contrario, no se mantendrá la concentración óptima de testosterona.

Informe a su médico si considera que el efecto de Nebido es demasiado débil o demasiado intenso.

Si usa más Nebido del que debiera

Su médico determinará los intervalos de inyección para evitar concentraciones sanguíneas de testosterona excesivamente aumentadas. En caso de sobredosis accidental, no son necesarias medidas terapéuticas especiales, excepto terminar la terapia con el fármaco o reducir la dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si olvidó usar Nebido

Cumpla los tiempos de los intervalos de inyecciones acordados con su médico para una eficacia óptima del tratamiento.

Si deja de usar Nebido

Si se interrumpe Nebido, pueden reaparecer los síntomas de la deficiencia de testosterona.

Si tiene cualquier pregunta sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Nebido puede causar efectos adversos, aunque éstos no les afectan a todas las personas.

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia durante el tratamiento con Nebido son acné y dolor en el sitio de inyección.

Frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:

- Número de células rojas sanguíneas anormalmente alto.
- Aumento de peso.
- Sofocos.
- Acné.
- Aumento de un antígeno específico de la próstata (aumenta la respuesta inmune), problemas prostáticos, aumento del tamaño de la próstata.
- Varios tipos de reacciones en el lugar de la inyección como dolor, molestias, picor, enrojecimiento, moretones e irritación.

Poco frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 100:

- Número aumentado de los glóbulos rojos, concentración aumentada de las células sanguíneas, hemoglobina aumentada.
- Reacción alérgica.

- Apetito aumentado, cambios sanguíneos (aumentos de la hemoglobina glicosilada, colesterol o lípidos sanguíneos).
- Depresión, trastorno emocional, insomnio, intranquilidad, agresión o irritabilidad.
- Cefalea, migraña o temblor.
- Trastorno cardiovascular, presión arterial alta, presión arterial aumentada o mareos.
- Bronquitis, sinusitis, tos, disnea, ronquidos, problemas de la voz.
- Diarrea, náuseas.
- Prueba anormal de la función hepática, por ejemplo la aspartato aminotransferasa aumentada.
- Caída del pelo, reacciones cutáneas como enrojecimiento, exantema, erupción papular (manchas rojas elevadas), prurito o piel seca.
- Dolor articular, dolor en manos y pies, espasmo muscular, tensión muscular, dolor muscular o rigidez muscular general, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea.
- Flujo de orina disminuido, retención urinaria, necesidad imperiosa de orinar por la noche, trastorno del tracto urinario o dolor al orinar.
- Aumento de las células prostáticas (neoplasia intraepitelial prostática), endurecimiento del tejido prostático, inflamación de la próstata, trastorno prostático, deseo sexual aumentado, disminución del interés sexual, dolor en los testículos, endurecimiento del tejido mamario, dolor mamario, crecimiento mamario, aumento de la hormona femenina estradiol, concentraciones aumentadas de la testosterona sanguínea.
- Cansancio, sensación general de debilidad, sudoración excesiva, sudores nocturnos.

El líquido oleoso de Nebido puede alcanzar los pulmones (microembolia pulmonar por soluciones oleosas), lo que puede ocasionar en casos raros signos y síntomas como tos, disnea, malestar general, sudoración excesiva, dolor torácico, mareos, hormigueo o desmayo. Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la inyección y son reversibles.

Se han notificado sospecha de reacciones anafilácticas después de la inyección de Nebido.

Además de los efectos adversos expuestos antes, se han comunicado los siguientes después del tratamiento con preparaciones con testosterona: Nerviosismo, hostilidad, interrupciones breves de la respiración durante el sueño, varias reacciones cutáneas como caspa y piel grasa, aumento del crecimiento del pelo, erecciones más frecuentes y muy raros casos de amarilleamiento de la piel y los ojos (ictericia).

El tratamiento con dosis altas de preparaciones de testosterona interrumpe o reduce frecuentemente la producción de espermatozoides, aunque esto se normaliza después de cesar el tratamiento. La terapia de sustitución de la testosterona en el mal funcionamiento testicular (hipogonadismo) puede causar en casos raros erecciones dolorosas y persistentes (priapismo). La administración a largo plazo o a dosis altas de testosterona aumenta ocasionalmente la incidencia de retención de agua y edema (hinchazón debida a retención de líquidos).

Si sufre alguno de los eventos adversos, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE NEBIDO

Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 25 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

Contenido de Nebido

Cada vial contiene:

Undecanoato de testosterona: 1.000 mg en 4 ml de una solución inyectable (250 mg de undecanoato de testosterona/ml).

Presentaciones

1 vial contiene 4 ml de solución inyectable.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

©Marca registrada de Bayer AG - Alemania

Elaborado y acondicionado por:

Bayer AG

Muellerstrasse 178 – D-13353, Berlín Alemania.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.051



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611

NEBIDO – CCDS 10



FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854

Página 19 de 19



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-25099597- BAYER - Inf pacientes - Certificado N52.051.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.16 18:15:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.16 18:15:56 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

NEBIDO ®

UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

INYECTABLE i.m.

1000 mg/ 4ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene:

Undecanoato de testosterona: 1.000 mg (correspondiente a 631,5 mg de testosterona) en 4 ml de una solución inyectable (250 mg de undecanoato de testosterona/ml).

Excipientes: benzoato de bencilo, aceite de ricino refinado (para uso parenteral) c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Androgénico.

INDICACIONES

Reemplazo de testosterona en el hipogonadismo masculino primario y secundario.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: andrógenos, derivado 3-oxoandrostenos.

ATC código: G03B A03

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 una menor cantidad 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 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 las 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 de grasa corporal, aumentan la masa magra corporal, la fuerza muscular e impiden la pérdida ósea. Los andrógenos pueden mejorar la función sexual y también ejercer efectos psicotrópicos positivos al mejorar el estado de ánimo.

En un estudio aleatorizado a doble ciego, controlado por placebo, de 2 años de duración, 1007 varones con testosterona sérica ≤ 14 nmol/L, fueron tratados con Nebido 1,000 mg i.m. o un placebo idéntico cada 12 semanas junto con un programa estandarizado de modificación del estilo de vida dirigido a la disminución de peso mediante dieta y ejercicio. Fueron elegibles para su inclusión en el estudio hombres de 50 – 74 años de edad con una circunferencia de cintura ≥ 95 cm y mala tolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente que no tuvieran otras afecciones de importancia. El tratamiento con Nebido aumentó de forma significativa ($p < 0.001$) las concentraciones séricas de testosterona en el grupo con tratamiento activo (+3.41 nmol/L) en comparación con aquellos en el grupo con placebo (+0.76 nmol/L).

Los criterios de valoración primarios mostraron:

1) que el tratamiento con testosterona en general redujo significativamente ($p < 0.001$) la diabetes tipo 2 a 12.4% en comparación con el 21.1% en el grupo con placebo, determinada mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas (PTOG) al final del estudio. Este efecto consistió en la prevención significativa de la progresión de la diabetes tipo 2 en hombres con prediabetes y en una tendencia a revertir la diabetes tipo 2 en hombres con diabetes recientemente diagnosticada al momento de la inscripción en el estudio.

2) una disminución significativamente mayor ($p < 0.001$) de la glucosa plasmática a las 2 horas evaluada mediante la PTOG (-1.70 mmol/L frente a -0.95 mmol/L en el grupo con placebo) (véase la Sección “Advertencias y precauciones”).

Dichos efectos fueron independientes de las concentraciones de testosterona al inicio del estudio. Se observaron resultados similares en un análisis post-hoc de un subgrupo de 750 varones (74.5%) con testosterona sérica ≤ 12 nmol/L al inicio del estudio. El análisis de los eventos adversos reportados fue consistente con el perfil de seguridad establecido de Nebido.

Propiedades farmacocinéticas

- *Absorción*

Nebido es una preparación de depósito de undecanoato de testosterona que se administra intramuscularmente y, por lo tanto, evita el efecto del primer paso. Después de la inyección intramuscular (i.m.) 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 un día después de la administración.

- *Distribución*

En dos 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 1000 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 β -oxidación del mismo modo que otros ácidos carboxílicos alifáticos.

- *Eliminación*

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 la circulación enterohepática. Los productos urinarios incluyen androsterona y eticolanolona.

- *Condiciones en estado de equilibrio*

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 dos inyecciones, las condiciones en estado de equilibrio se alcanzaron entre la tercera y la quinta administración. Los valores medios de $C_{máx}$ 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 corresponde a la velocidad de liberación del depósito.

DATOS PRECLÍNICOS DE 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 lo tanto, la evaluación también se basa en los resultados de los estudios con otros ésteres de 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 especies de roedores y no roedores después de la administración repetida del éster de undecanoato o bien enantato de testosterona.

- *Potencial mutagénico 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 reproductiva*

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 embrioletales ni teratogénicos en la descendencia de ratas macho tratados con testosterona. La administración de Nebido puede causar virilización de los 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 solvente.

El solvente 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Nebido (1 vial 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 la sección "Instrucciones de uso/manejo" para evitar lesiones en la apertura.

- *Comienzo del tratamiento*

Deben determinarse las concentraciones séricas de testosterona antes de empezar el tratamiento. El primer intervalo entre inyecciones 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 más altas, puede considerarse la ampliación del intervalo de inyección. El intervalo de inyección debe permanecer en el rango recomendado de 10 a 14 semanas.

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto no debe ser mezclado con otra medicación.

Instrucciones de uso/manejo

El vial es solamente para uso único. El contenido del vial se ha de inyectar intramuscularmente, justo después de su extracción en la jeringa. Posteriormente a la remoción de la tapa plástica (A) no retire el anillo de metal (B) o la tapa con reborde (C)



CONTRAINDICACIONES

- Carcinoma andrógeno dependiente de próstata o de la glándula mamaria masculina.
- Hipercalcemia 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 las mujeres.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 lo tanto, se ha de excluir el carcinoma prostático antes de empezar un tratamiento con preparaciones de testosterona.

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 "Eventos adversos").

Como regla general se debe tener en cuenta el riesgo de sangrado por el uso de inyecciones intramusculares en pacientes con trastornos hemorrágicos adquiridos o heredados. Se ha comunicado que la testosterona y sus derivados aumentan la actividad de los anticoagulantes orales derivados de cumarina (ver también la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

La testosterona debe utilizarse con precaución en pacientes con trombofilia, ya que se han realizado estudios post-comercialización e informes de eventos trombóticos en estos pacientes durante la terapia con testosterona.

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 presentan 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, por ejemplo, en los casos severos de insuficiencia cardíaca, hepática o renal, o aquellos de cardiopatía isquémica pues el tratamiento con andrógenos puede ocasionar aumento de la retención de sodio y agua. En el caso de complicaciones graves caracterizadas por edema con o sin insuficiencia cardíaca congestiva, debe detenerse el tratamiento inmediatamente (ver “Eventos adversos”).

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, la maduración ósea, y causar cierre epifisiario prematuro, reduciendo así la talla final. Es de esperarse la aparición de acné vulgar.

Puede potenciarse una apnea del sueño preexistente.

La testosterona ha sido objeto de abuso, normalmente en dosis más altas de lo recomendado para las indicaciones aprobadas y en combinación con otros esteroides androgénicos anabólicos.

El abuso de la testosterona puede resultar en la dependencia y en síntomas de abstinencia tras la reducción significativa de la dosis o la abrupta suspensión de uso.

El abuso de testosterona junto con otros esteroides androgénicos anabólicos puede llevar a reacciones adversas graves que incluyen: eventos cardiovasculares (con resultados mortales en algunos casos), hepáticos y/o psiquiátricos.

Como todas las soluciones oleosas, Nebido tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular y muy despacio. 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 tratamiento es normalmente de apoyo, p.ej. administración de oxígeno suplementario.

Se han notificado sospecha de reacciones anafilácticas después de la inyección de Nebido. Los andrógenos pueden aumentar la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, puede ser necesario disminuir la dosis de los hipoglucemiantes.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

- **Fármacos que afectan a la testosterona:**

- Barbitúricos y otros inductores enzimáticos: pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales, lo que puede producir una depuración aumentada de la testosterona.

- **Efecto 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 cumarina, lo que posiblemente requiere un ajuste de la dosis. Independientemente de este hallazgo y como regla general, siempre se debe tener en cuenta el riesgo de sangrado por el uso de inyecciones intramusculares en pacientes con trastornos hemorrágicos adquiridos o heredados.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No está indicado el uso de Nebido en niños y adolescentes y no se ha evaluado clínicamente en varones menores de 18 años (ver “Advertencias y Precauciones”).

Pacientes geriátricos

Los datos limitados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver “Advertencias y Precauciones”).

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 insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia renal.

Empleo durante el embarazo y la lactancia

No aplicable.

Fertilidad:

La terapia de sustitución de la testosterona puede reducir reversiblemente la espermatogénesis (ver “Eventos adversos” y “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se han observado efectos del Nebido sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

EVENTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

Respecto a los eventos adversos asociados al uso de andrógenos, ver: “Advertencias y Precauciones”.

Los eventos 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 la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (MedDRA SOCs)* 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 $< 1/100$). RAF se comunicaron en 6 estudios clínicos (N=422) y se consideraron al menos posiblemente relacionadas causalmente con Nebido.

Lista tabulada de reacciones adversas

Tabla 1: Frecuencia relativa categorizada de hombres con RAF, por SOC MedDRA – basada en datos combinados de 6 ensayos clínicos, N=422 (100.0%) **

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Policitemia	Hematocrito aumentado Recuento de eritrocitos aumentado Hemoglobina aumentada
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Aumento del apetito Hemoglobina glicosilada aumentada Hipercolesterolemia Aumento de triglicéridos en sangre Colesterol sanguíneo aumentado
Trastornos psiquiátricos		Depresión Trastorno emocional Insomnio Intranquilidad Agresión Irritabilidad

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Migraña Temblor
Trastornos vasculares	Sofocos	Trastorno cardiovascular Hipertensión Aumento de la tensión arterial Mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bronquitis Sinusitis Tos Disnea Ronquidos Disfonía
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náusea
Trastornos hepatobiliares		Prueba anormal de función hepática Aspartato-aminotransferasa aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Eritema Exantema Erupción papular Prurito Sequedad de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Dolor en las extremidades Espasmo muscular Tensión muscular Mialgia Rigidez musculoesquelética Aumento de creatina fosfocinasa en sangre
Trastornos renales y urinarios		Flujo de orina disminuido Retención urinaria Trastornos del tracto urinario Nocturia Disuria

Clasificación de Órganos y Sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Antígeno específico prostático aumentado Examen prostático anormal Hiperplasia benigna de la próstata	Neoplasia intraepitelial prostática Induración de la próstata Prostatitis Trastorno prostático Aumento de la libido Disminución de la libido Dolor testicular Induración mamaria Mastodinia Ginecomastia Estradiol aumentado Testosterona sanguínea libre aumentada Testosterona sanguínea aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Varios tipos de reacciones en el lugar de inyección ***	Fatiga Astenia Hiperhidrosis Sudores nocturnos

* Se anota el término MedDRA más apropiado para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos ni condiciones relacionadas, aunque también deberían ser tenidos en cuenta.

** N=302 varones hipogonadales tratados con inyecciones intramusculares de 4 ml y N=120 de 3ml de TU 250 mg/ml.

*** Varios tipos de reacciones en el lugar de inyección: dolor en el lugar de inyección, molestias en el lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección.

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 $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ inyecciones) y de la experiencia post comercialización (ver: "Advertencias y Precauciones").

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 de sueño, diversas reacciones cutáneas que incluyen seborrea, aumento del crecimiento del pelo, frecuencia aumentada de erecciones y en casos muy raros ictericia.

El tratamiento con dosis altas de 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se requieren medidas terapéuticas especiales, excepto la terminación del tratamiento con el fármaco o la reducción de la dosis después de una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIÓN

1 vial contiene 4 ml de solución inyectable.

Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 25 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

El producto se debe inspeccionar visualmente en busca de partículas antes de la administración.

Únicamente se debe utilizar solución libre de partículas.

©Marca registrada de Bayer AG - Alemania

Elaborado y acondicionado por:

Bayer AG

Muellerstrasse 178 – D-13353, Berlín Alemania.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.051

Versión: CCDS 10

Fecha de la última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-25099597- BAYER - prospectos - Certificado N52.051.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.16 18:15:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.16 18:15:47 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

NEBIDO ®

UNDECANOATO DE TESTOSTERONA

INYECTABLE i.m.

1000 mg/ 4ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

COMPOSICION

4 ml de solución inyectable contienen:

Undecanoato de testosterona: 1.000 mg (correspondiente a 631,5 mg de testosterona) en 4 ml de una solución inyectable (250 mg de undecanoato de testosterona/ml).

Excipientes: benzoato de bencilo, aceite de ricino refinado (para uso parenteral) c.s.p.

POSOLOGÍA E INSTRUCCIONES

Ver prospecto adjunto.

Conservar este medicamento a temperatura ambiente inferior a 25 °C.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION

1 vial contiene 4 ml de solución inyectable.

®Marca registrada de Bayer AG - Alemania

Elaborado y acondicionado por:

Bayer AG

Muellerstrasse 178 – D-13353, Berlín Alemania.

Importado y comercializado por:

BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro - Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.051

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-25099597- BAYER - rotulos - Certificado N52.051

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.16 18:15:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.16 18:15:38 -03:00