

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Testoviron Depot 250 mg/ml solução injetável.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de Testoviron Depot contém 250 mg de enantato de testosterona (o equivalente a cerca de 180 mg de testosterona) em solução oleosa.

Excipiente com efeito conhecido:

Óleo de rícino - 404,4 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução oleosa, límpida e amarelada.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Terapêutica de substituição de testosterona em casos de hipogonadismo masculino, quando a deficiência em testosterona tiver sido confirmada clinicamente e por análises bioquímicas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Para o desenvolvimento e estimulação dos órgãos efetores androgênio-dependentes ainda subdesenvolvidos e para o tratamento inicial das manifestações carenciais: 250 mg por via i.m., a cada 2 - 3 semanas.

Para manter um efeito androgénico suficiente: 250 mg por via i.m., a cada 3 - 4 semanas.

De acordo com a necessidade hormonal individual, podem encurtar-se os intervalos entre as injeções. Em muitos casos conseguem-se resultados satisfatórios intercalando intervalos mais amplos, de até 6 semanas de duração.

Os níveis séricos de testosterona devem ser medidos antes do início do tratamento e, ocasionalmente, durante o tratamento, no final do intervalo entre injeções. Níveis séricos abaixo do normal são indicativos de que é necessário reduzir o intervalo entre injeções. No caso de níveis séricos elevados pode ser considerado aumentar o intervalo entre injeções.

População pediátrica

Testoviron Depot não está indicado para utilização em crianças e adolescentes (ver secção 4.4).

População geriátrica

Os dados limitados não sugerem a necessidade de ajuste posológico em doentes idosos (ver secção 4.4).

#### Doentes com compromisso hepático

Não foram efetuados estudos formais em doentes com compromisso hepático. A utilização de Testoviron Depot está contraindicada em homens com tumores hepáticos atuais ou antecedentes de tumores hepáticos (ver secção 4.3).

#### Doentes com compromisso renal

Não foram efetuados estudos formais em doentes com compromisso renal.

#### Modo de administração

Solução para injeção intramuscular.

A injeção tem de ser administrada de forma extremamente lenta (ver secção 4.4). A solução oleosa deve ser administrada imediatamente após ter sido aspirada para a seringa.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Carcinomas da próstata ou da glândula mamária masculina androgeno-dependentes.

Hipercalemia associada a tumores malignos.

Tumores hepáticos atuais ou antecedentes de tumores hepáticos.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A experiência sobre a segurança e eficácia de utilização de Testoviron Depot em doentes com mais de 65 anos de idade é limitada. Atualmente, não existe consenso sobre os valores de referência de testosterona específicos para a idade. Contudo, deve ter-se em conta que, fisiologicamente, os níveis séricos de testosterona diminuem com a idade.

Os doentes mais idosos tratados com androgénios podem ter um risco acrescido de desenvolverem hiperplasia prostática. Embora não existam indicações claras de que os androgénios realmente geram carcinoma da próstata, eles podem potenciar o crescimento de um carcinoma da próstata pré-existente. Assim, o carcinoma da próstata tem de ser excluído antes do início do tratamento com medicamentos contendo testosterona.

Como precaução, nos homens devem realizar-se regularmente exames da próstata. Para detetar casos de policitemia nos doentes sob tratamento androgénico prolongado devem verificar-se regularmente a hemoglobina e o hematócrito (ver secção 4.8).

O nível de testosterona deve ser monitorizado no início do tratamento e em intervalos regulares ao longo do tratamento. Os médicos devem ajustar a posologia individualmente para assegurar a manutenção de níveis eugonadais de testosterona.

Em doentes a receberem terapêutica prolongada com androgénios, os seguintes parâmetros laboratoriais também devem ser monitorizados regularmente: hemoglobina e hematócrito, testes da função hepática e perfil lipídico.

Após a utilização de Testoviron Depot foram observados casos de tumores hepáticos benignos e malignos, com possível ocorrência de hemorragia intra-abdominal com risco de vida. Se surgirem dores abdominais superiores intensas, hepatomegalia ou indícios de uma hemorragia intra-abdominal há que incluir no diagnóstico diferencial um tumor hepático.

Em doentes com problemas cardíacos graves, insuficiência hepática ou renal, ou doença isquémica cardíaca, o tratamento com testosterona poderá provocar complicações graves caracterizadas por edema, com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Neste caso, o tratamento deverá ser interrompido imediatamente.

Deve ter-se precaução em doentes predispostos a edema uma vez que o tratamento com androgénios pode resultar no aumento da retenção de sódio (ver secção 4.8).

A testosterona pode causar um aumento da pressão arterial e Testoviron Depot deve ser utilizado com precaução em homens com hipertensão.

Nas crianças, a testosterona pode causar, para além de masculinização, aceleração do crescimento e da maturação óssea e fecho epifiseal prematuro, reduzindo, assim, a altura final.

Testoviron Depot não deve ser usado em mulheres, uma vez que, dependendo da sensibilidade individual aos impulsos androgénicos, as mulheres podem desenvolver sinais de virilização, como por exemplo, acne, hirsutismo, mudanças de voz (é necessário especial cuidado em mulheres cujas ocupações envolvam cantar ou falar!).

A apneia do sono pré-existente pode ser potenciada.

Os androgénios não estão indicados para estimular o desenvolvimento muscular em indivíduos saudáveis ou para melhorar a capacidade física.

Tal como com todas as soluções oleosas, Testoviron Depot tem de ser injetado exclusivamente por via intramuscular e muito lentamente. A microembolia pulmonar de soluções oleosas pode conduzir a sinais e sintomas tais como tosse, dispneia e dor torácica. Podem ocorrer outros sinais e sintomas incluindo reações vasovagais tais como mal-estar, hiperidrose, tonturas, parestesia ou síncope. Estas reações podem ocorrer durante ou imediatamente após a injeção e são reversíveis. Normalmente, o tratamento é de suporte, como por exemplo, pela administração de oxigénio.

Este medicamento contém óleo de rícino. Pode causar reações alérgicas graves.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O fenobarbital intensifica a degradação das hormonas esteroides no fígado (possível diminuição da eficácia).

Quando se administra Testoviron Depot juntamente com derivados cumarínicos, deve monitorizar-se com especial atenção o sistema de coagulação do sangue.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Testoviron Depot destina-se à utilização apenas em homens. Testoviron Depot não está indicado em mulheres grávidas ou a amamentar. A testosterona pode provocar virilização dos fetos do sexo feminino (ver secção 5.3).

A terapêutica de substituição de testosterona pode reduzir a espermatogénese de forma reversível (ver secções 4.8 e 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Relativamente aos efeitos indesejáveis associados à utilização de androgénios, por favor ver também a secção 4.4.

As reações adversas mais frequentemente notificadas com Testoviron Depot são: dor no local da injeção, eritema no local da injeção, tosse e/ou dispneia durante ou imediatamente após a injeção.

A tabela abaixo inclui as reações adversas medicamentosas provenientes de relatos espontâneos e de literatura científica, para as quais não foi possível estimar uma frequência de ocorrência com base nos dados disponíveis.

Classes de sistemas de órgãos†	Frequência desconhecida
Neoplasias benignas e malignas	Tumores hepáticos benignos e malignos

Doenças do sangue e do sistema linfático	Policitemia
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade
Afeções hepatobiliares	Testes da função hepática anormais, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne, alopecia, rash, urticária, prurido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Vários tipos de reações no local da injeção*
Exames complementares de diagnóstico	Aumento do antigénio específico da próstata
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Libido aumentada Libido diminuída Ginecomastia

† É listado o termo MedDRA mais apropriado para descrever uma determinada reação adversa, bem como os seus sinónimos ou situações relacionadas. A terminologia das RAM é baseada na versão 13.1 MedDRA.

\* Dor no local da injeção, eritema no local da injeção, induração no local da injeção, inchaço no local da injeção, inflamação no local da injeção.

As injeções de soluções oleosas tais como o Testoviron Depot foram associadas a reações sistémicas: tosse, dispneia, dor torácica. Podem ocorrer outros sinais e sintomas incluindo reações vasovagais tais como mal-estar, hiperidrose, tonturas, parestesia ou síncope.

A administração de testosterona, incluindo Testoviron Depot, em doses elevadas ou nos tratamentos prolongados aumenta a tendência para retenção hídrica e a formação de edemas

A espermatogénese é inibida pela administração prolongada de doses elevadas de Testoviron Depot.

Se, em casos individuais, ocorrerem ereções frequentes ou prolongadas, a dose administrada deve ser reduzida ou o tratamento deve ser interrompido, a fim de evitar lesões do pénis.

A utilização de Testoviron Depot pode estar associada a um risco frequente de hematócrito aumentado, contagem aumentada de glóbulos vermelhos e hemoglobina aumentada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Após uma situação de sobredosagem não são necessárias medidas terapêuticas especiais, para além da interrupção da terapêutica com o fármaco ou redução da dose.

Os dados da toxicidade aguda demonstraram que o enantato de testosterona - o éster contido no Testoviron Depot - pode ser classificado como atóxico após uma administração única. Mesmo no caso de se verificar uma inadvertida administração múltipla da dose terapêutica, não se prevê qualquer risco de toxicidade aguda.

## 5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.5.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Androgénios e anabolizantes, código ATC: G03BA03

Testoviron Depot contém, como substância ativa um derivado da testosterona (hormona sexual masculina natural). Por conseguinte, o enantato de testosterona é capaz de corrigir os sintomas de carência androgénica. A forma ativa, testosterona, é formada por clivagem da cadeia lateral.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

Após a administração por via intramuscular, o enantato de testosterona torna-se completamente biodisponível sistemicamente. O composto é libertado gradualmente a partir do depósito, sendo clivado em testosterona e em ácido enântico, com uma semi-vida de 4,5 dias. Com uma dose de 250 mg de enantato de testosterona, os doentes recebem uma dose total de 180 mg de testosterona. Quando os níveis máximos no soro são atingidos, a dose diária média após 1 e 2 semanas corresponde a 12 e 4 mg de testosterona, respetivamente. Aproximadamente depois de 4 semanas de tratamento, o depósito libertou completamente a testosterona.

#### Distribuição

Mediram-se concentrações máximas de testosterona de 20 ng/ml cerca de 1,5 - 3 dias após a administração i.m. de 250 mg de enantato de testosterona em homens jovens. Em seguida, os níveis plasmáticos de testosterona diminuíram com uma semivida de cerca de 4,5 dias, correspondendo à taxa de libertação do depósito. Concentrações <sup>3</sup> 2 ng/ml de testosterona mantêm-se por 20 dias e concentrações <sup>3</sup> 1 ng/ml por 26 dias.

A testosterona tem uma elevada ligação às proteínas séricas, especialmente com a albumina e SHBG (sex hormone binding globuline).

#### Biotransformação

A testosterona, formada pela clivagem do éster a partir de enantato de testosterona, é metabolizada e excretada do mesmo modo que a testosterona endógena. A biodisponibilidade absoluta da testosterona a partir do éster é praticamente completa, indicando uma clivagem rápida e eficaz do éster. O ácido enântico é metabolizado por beta-oxidação, da mesma forma que outros ácidos carboxílicos alifáticos.

#### Eliminação

A depuração metabólica de testosterona está calculada em  $16 \pm 7$  ml/min/Kg de peso corporal e refere-se ao metabolismo hepático e extra-hepático da testosterona. Os metabolitos da testosterona são eliminados com uma semivida de 7,8 dias. Cerca de 90% são excretados por via renal e 10% por via biliar.

#### Condições em estado-estacionário

A injeção de 250 mg de enantato de testosterona a cada 3 a 4 semanas não resulta numa acumulação de testosterona no soro clinicamente relevante.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos toxicológicos não revelaram outros efeitos para além dos que podem ser explicados pela atividade hormonal.

#### Potencial mutagénico e tumorigénico

A testosterona não revelou risco de mutagenicidade em testes In vitro. Em estudos com animais de laboratório foi encontrada uma relação entre o tratamento com androgénios e certos cancros. Os dados experimentais em ratos revelaram incidências aumentadas de cancro da próstata após tratamento com testosterona.

As hormonas sexuais são conhecidas por facilitarem o desenvolvimento de certos tumores induzidos por agentes carcinogénicos conhecidos. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

#### Toxicidade reprodutiva.

Os estudos de fertilidade em roedores e primatas revelaram que o tratamento com testosterona pode prejudicar a fertilidade ao suprimir a espermatogénese de uma forma dependente da dose.

A testosterona mostrou um efeito masculinizante nos fetos femininos do rato quando administrada subcutaneamente durante a fase sensível da gestação.

#### Tolerância local e sensibilização

Os estudos de tolerância local realizados após a administração intramuscular vieram demonstrar que o enantato de testosterona não intensifica o efeito irritativo já causado pelo solvente. Os estudos que utilizaram o solvente oleoso contido em Testoviron Depot não forneceram evidência de qualquer efeito de sensibilização

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Benzoato de benzilo,  
Óleo de rícino.

### 6.2 Incompatibilidades

Não se conhecem até à data quaisquer incompatibilidades.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C.  
Conservar ao abrigo da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampola incolor de 1 ml de capacidade, vidro tipo I

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.  
Rua Quinta do Pinheiro, 5  
2794-003 Carnaxide  
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8888222 - 1ml solução injetável, 250 mg/ml, ampola de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de março de 1980

Data da última renovação: 17 de julho de 2006

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2016