

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Proviron 25 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de mesterolona.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido de Proviron contiene 0,024 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218), 0,011 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E216) y 57,048 mg de lactosa (60,050 mg como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Proviron está indicado como terapia sustitutiva en hombres adultos con deficiencia androgénica o infertilidad masculina asociada a hipogonadismo masculino.

4.2. Posología y forma de administración

Se debe demostrar claramente la deficiencia de andrógenos/testosterona mediante la evaluación de las características clínicas y confirmarla mediante 2 mediciones separadas de testosterona plasmática antes de iniciar una terapia con cualquier agente sustitutivo de la testosterona o derivados de ésta, excluyéndose previamente otras etiologías que puedan explicar dichos síntomas.

Posología

Comienzo del tratamiento: 75-100 mg/día en 3-4 dosis durante varios meses.

Continuación del tratamiento: 50-75 mg/día en 2-3 dosis.

Es recomendable determinar los niveles séricos de testosterona de forma regular.

Población pediátrica

Proviron no está indicado para su uso en niños ni en adolescentes, y no ha sido evaluado clínicamente en varones menores de 18 años de edad (ver sección 4.4).

Pacientes edad avanzada

Los escasos datos disponibles no sugieren la necesidad de un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de Proviron está contraindicado en hombres que tienen o han tenido tumores hepáticos (ver sección 4.3)

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal.

Forma de administración

Los comprimidos se deben tragar enteros con algo de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).
- Carcinoma de próstata andrógeno dependiente o niveles de antígeno prostático específico (PSA) >4ng/ml
- Hiperplasia benigna de próstata
- Tumores hepáticos previos o existentes.
- Cáncer de mama en hombres

El uso de Proviron en mujeres está contraindicado.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Proviron es sólo para uso en pacientes varones mayores de 18 años.

Abuso de sustancias y dependencia

La mesterolona ha sido objeto de abuso, normalmente en combinación con otros esteroides anabólicos androgénicos. El abuso de mesterolona y de otros esteroides anabólicos androgénicos conlleva graves riesgos para la salud (p. ej., eventos cardiovasculares con resultado mortal en algunos casos, eventos hepáticos y/o psiquiátricos, así como dependencia) y se debe desalentar.

Cáncer de próstata

De manera preventiva, se deben realizar exámenes periódicos de la próstata.

Los andrógenos pueden acelerar el desarrollo del cáncer de próstata subclínico o de la hiperplasia benigna de próstata. Los andrógenos y los esteroides anabólicos, como la testosterona, no deben ser dados a aquellos hombres que padezcan cáncer de próstata o mama.

Tumores hepáticos y alteración de las enzimas hepáticas

En raras ocasiones se han observado tumores hepáticos benignos, y en casos muy raros tumores malignos después del uso de sustancias hormonales como la contenida en Proviron. En casos aislados estos tumores han provocado hemorragias intra-abdominales con riesgo para la vida. Si aparece dolor abdominal superior intenso, hepatomegalia o signos de hemorragia intra-abdominal, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Priapismo

Pueden ocurrir erecciones frecuentes o persistentes. En algunos casos se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento para evitar lesiones del pene (ver sección 4.8).

Uso en deportistas

Se debe informar a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede dar positivo en los análisis de control de dopaje.

Interferencia con pruebas analíticas

El uso de esteroides androgénicos puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio. Los andrógenos pueden disminuir los niveles de tiroxina que se une a la globulina, dando lugar a un descenso de las concentraciones plasmáticas de T4 y un aumento de la captación de T3 y T4 por resina en el ensayo de laboratorio de tiroxina. Sin embargo, los niveles de hormona tiroidea libre no varían no existiendo evidencia clínica de disfunción tiroidea.

Proviron contiene lactosa, parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216)

Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacocinética *in vitro* o *in vivo* con Proviron. Tampoco existen estudios publicados sobre interacciones farmacocinéticas con mesterolona.

Efectos de otros medicamentos sobre Proviron

En general, los esteroides anabólicos pueden dar lugar a interacciones farmacocinéticas con la administración concomitante de fármacos inductores de las enzimas microsomales lo que puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y por tanto a un descenso de la eficacia terapéutica. Esto se ha establecido con varios fármacos inductores enzimáticos, por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.

Se espera como resultado de una alteración funcional en el primer paso de la mesterolona un aumento de la concentración máxima y la exposición total de la mesterolona por la administración simultánea de inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), fluvoxamina, verapamilo, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo.

Dado que no se han realizado estudios específicos de inhibidores del CYP3A4 con mesterolona, se desconoce el efecto de los respectivos fármacos sobre el posible aumento de la exposición de mesterolona. Por lo tanto, la respuesta al tratamiento con mesterolona debe vigilarse cuidadosamente, especialmente con la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. fluvoxamina).

En caso de que aparezcan con la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 los efectos adversos propios de e los esteroides anabólicos androgénicos, debe considerarse o la reducción de la dosis o la interrupción/finalización del tratamiento con mesterolona o la de los inhibidores del CYP3A4.

Efectos de Proviron sobre otros medicamentos

En general, se ha descrito que los andrógenos aumentan la actividad de varios fármacos dando lugar a un aumento de la acción farmacodinámica o de su toxicidad. Los fármacos afectados incluyen anticoagulantes cumarínicos como warfarina, fármacos antidiabéticos, ACTH o corticosteroides, ciclosporina y tiroxina. También se ha comunicado una resistencia a los efectos de los bloqueantes neuromusculares.

Anticoagulantes orales

Los esteroides anabólicos androgénicos como mesterolona pueden cambiar la actividad anticoagulante, es decir, aumentar el efecto de los anticoagulantes orales tipo cumarínicos modificando la síntesis hepática de los factores de coagulación y con una inhibición competitiva de la unión a las proteínas plasmáticas. Se recomienda aumentar el control del tiempo de protrombina y el INR. Los pacientes tratados con anticoagulantes orales del tipo cumarínicos requieren una estrecha vigilancia, especialmente al principio y al final del tratamiento concomitante con andrógenos.

Antidiabéticos

En pacientes tratados con andrógenos puede mejorar la sensibilidad a la insulina. Por tanto, los esteroides anabólicos pueden mejorar la tolerancia a la glucosa en los pacientes diabéticos por lo que, se debe disminuir la dosis requerida de insulina y/o fármacos antidiabéticos orales.

ACTH o corticosteroides

La administración concomitante de testosterona y ACTH o corticosteroides puede aumentar el riesgo de desarrollar retención de líquidos / edema. Por lo tanto, estos medicamentos debe administrarse cuidadosamente, especialmente en pacientes que sufren enfermedades cardíacas, renales o hepáticas.

Otros fármacos

La administración concomitante de andrógenos con ciclosporina puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina lo que puede aumentar la toxicidad de la ciclosporina, afectando principalmente a la función hepática o renal.

Por lo tanto, se recomienda precaución con la administración concomitante de mesterolona y ciclosporina. Se debe vigilar los niveles plasmáticos de ciclosporina especialmente al principio y al final del tratamiento con andrógenos. Se desconoce si esta interacción puede ocurrir con otros inmunosupresores.

Ocasionalmente se ha comunicado que los esteroides anabólicos aumentan la dosis requerida de los bloqueantes neuromusculares como vecuronio para conseguir una relajación muscular adecuada para intubación y cirugía. Se desconoce si esta interacción puede ocurrir con otros bloqueantes neuromusculares.

La administración concomitante de andrógenos y bupropión puede dar lugar a un descenso del umbral de las convulsiones. Se desconoce si esta interacción puede ocurrir con otros fármacos en que se conoce la disminución del umbral de las convulsiones.

En general, cualquier sustancia hepatotóxica no debe administrarse con andrógenos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

Proviron **no está indicado en mujeres.**

Fertilidad

Proviron, a la dosis recomendada, no perjudica la espermatogénesis. Con Proviron se mejora o normaliza el recuento y la calidad espermática, así como la concentración de la fructosa en el eyaculado, aumentando de esta manera las posibilidades de reproducción.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Proviron sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

En cuanto a las advertencias y precauciones relacionadas con el uso de andrógenos, ver también la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

4.8.2 Listado tabulado de las reacciones adversas

La siguiente tabla incluye reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de la literatura científica de las que no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

Clasificación de Órganos del Sistema	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Alopecia
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas
Neoplasias benignas y malignas	Tumores hepáticos benignos y malignos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Erección aumentada* Priapismo

*Aumento de la frecuencia de las erecciones.

Información adicional sobre poblaciones especiales

No se ha estudiado el efecto de Proviron en poblaciones especiales como hombres de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se dispone de datos de seguridad en estas poblaciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se han comunicado efectos nocivos por sobredosis y en general, el tratamiento no es necesario. Estudios de toxicidad aguda tras una administración única mostraron que Proviron debe ser clasificado como no tóxico. No es de esperar riesgo de toxicidad aguda, incluso después de la administración única inadvertida de un múltiplo de la dosis terapéutica requerida.

Se han descrito casos de empleo de esteroides androgénicos para potenciar el desarrollo muscular y la capacidad física en individuos sanos a dosis superiores a las indicadas con fines terapéuticos y que podrían originar potenciales efectos tóxicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: andrógenos, derivados de la 5-androstanona (3), código ATC: G03BB01.

Mecanismo de acción

La mesterolona es un derivado metilado de la dihidrotestosterona con propiedades androgénicas débiles; que se administra por vía oral.

Efectos farmacodinámicos

La presencia de un grupo metilo en la posición C-1, a diferencia de la testosterona y todos sus derivados que se utilizan para el tratamiento androgénico, hace que la mesterolona no se metabolice a estrógeno. Esta diferencia explicaría la observación de que en hombres sanos, a la dosis terapéutica habitual, Proviron no deprime significativamente la liberación de gonadotrofinas a nivel de la hipófisis. De ahí que la espermatogénesis no se vea afectada. A diferencia de otros andrógenos activos por vía oral, la tolerancia hepática es mejor (un hecho probablemente relacionado con la ausencia de la sustitución del grupo 17-alquil del núcleo esteroide).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, la mesterolona se absorbe rápidamente y casi completamente en un rango de dosis de 25-100 mg. La toma de Proviron 25 mg da lugar a unas concentraciones séricas máximas del fármaco de $3,1 \pm 1,1$ ng/ml, tras $1,6 \pm 0,6$ horas. Se determinó que la biodisponibilidad de la mesterolona era de alrededor del 3% de la dosis oral.

Distribución

La mesterolona se une a las proteínas plasmáticas en un 98%. La unión a la albúmina representa el 40% y la unión a la SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) un 58%.

Metabolismo / Biotransformación

La mesterolona es rápidamente inactivada por metabolización. La tasa de aclaramiento del suero es de $4,4 \pm 1,6$ ml/min/kg. No existe excreción renal del fármaco sin metabolizar. El principal metabolito identificado es 1α - metil - androsterona que, en forma conjugada, alcanza el 55-70% de los metabolitos excretados por el riñón. La proporción de los principales metabolitos, glucurónido y sulfato, fue de aproximadamente 12:1. Se ha identificado otro metabolito más el 1α - metil - 5α - androstano - 3α , 17β - diol, que alcanzó aproximadamente el 3% de los metabolitos eliminados por el riñón. No se ha observado conversión metabólica en estrógenos o corticoides.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas del fármaco descienden con una semivida terminal de 12-13 horas. Aproximadamente un 80% de la dosis de mesterolona se excreta en forma de metabolitos por la orina y aproximadamente un 13% lo hace por las heces. En 7 días se ha recuperado el 93% de la dosis en las heces, la mitad de la que se había excretado en orina en 24 horas.

Linealidad/ No-linealidad

La mesterolona se acumula ligeramente con la administración de múltiples dosis. La toma diaria de Proviron 25 mg da lugar a un aumento de la concentración sérica del fármaco de aproximadamente el 30%.

Información adicional en poblaciones especiales

Población pediátrica

Proviron no está indicado para su uso en niños y adolescentes y no se ha evaluado clínicamente en varones menores de 18 años (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes de edad avanzada

Los datos disponibles no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de Proviron está contraindicado en hombres con tumores hepáticos previos o existentes (ver sección 4.3 “Contraindicaciones”).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Diferencias étnicas

No se han realizado estudios específicos para investigar el impacto de los factores étnicos en la farmacocinética de la mesterolona.

Otras poblaciones especiales

No se han realizado estudios específicos en otras poblaciones especiales.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

La relación farmacocinética/farmacodinámica no se ha establecido formalmente.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de tolerancia sistémica tras la administración repetida de Proviron, no se observaron hallazgos que pudieran motivar objeciones a su uso a las dosis requeridas para el tratamiento.

No se han realizado investigaciones experimentales sobre los posibles efectos sensibilizantes de Proviron.

No se han realizado investigaciones con Proviron sobre los efectos embriotóxicos, ya que este medicamento está prescrito para su uso terapéutico en pacientes varones. No se han realizado estudios de fertilidad con Proviron para aclarar los posibles efectos perjudiciales sobre los espermatozoides. En base a estudios de tolerancia sistémica de larga duración, los resultados no indican un efecto tóxico sobre los espermatozoides, pero sí una inhibición central mediada de la espermatogénesis. Aunque es comúnmente conocido en experimentos con animales, este efecto no ha sido observado en el hombre, incluso tras años de uso a las dosis terapéuticas recomendadas.

No se han realizado investigaciones sobre el efecto mutagénico. No es de esperar tal posibilidad, en base a los resultados negativos de tests de mutagenicidad *in vitro* e *in vivo* con otras hormonas esteroideas.

Estudios de tolerancia sistémica tras la administración repetida en ratas y perros, durante un periodo de 6 y 12 meses, no mostraron efectos tumorigénicos relacionados con la sustancia. Por lo tanto no se ha realizado una mayor caracterización en relación a un posible potencial tumorigénico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes.

En definitiva, los resultados de las investigaciones toxicológicas no suscitan ninguna objeción al uso prescrito de Proviron en el hombre, a las dosis e indicaciones señaladas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona 25000 (E1201)
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Proviron 25 mg comprimidos se presenta en blisters de PVC /Aluminio.

Envase con 20 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. AEMPS: 48.881

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/feb/1970

Fecha de la última renovación: 30/oct/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>