

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT



NATESTO[®]

Gel nasal de testostérone
4,5% p/p

Androgènes

Acerus Biopharma Inc.
2486, promenade Dunwin
Mississauga (Ontario) L5L 1J9

Date de révision :
4 avril 2019

Importé par :
Acerus Pharmaceuticals Corporation
2486, promenade Dunwin
Mississauga (Ontario) L5L 1J9

N° de contrôle de la présentation : 223106

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ	23
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT	32



Gel nasal de testostérone
4,5% p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intranasale	Gel nasal à 4,5% p/p	Huile de castor <i>Pour une liste complète des ingrédients, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NATESTO[®] est indiqué comme traitement de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes présentant un état pathologique associé à un manque ou à une absence de testostérone endogène (hypogonadisme).

NATESTO ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes non spécifiques évoquant un hypogonadisme si le déficit en testostérone n'a pas été établi et si les autres causes possibles des symptômes observés n'ont pas été écartées. Le déficit en testostérone doit être clairement établi par des signes cliniques et confirmé par des épreuves biochimiques avant l'instauration de tout traitement de remplacement de la testostérone, y compris le traitement par NATESTO. En raison de la variabilité des valeurs de laboratoire, tous les dosages de la testostérone doivent être effectués au même laboratoire.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il existe peu de données cliniques appuyant l'utilisation de NATESTO chez les personnes âgées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Enfants (< 18 ans)

NATESTO n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

- NATESTO ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité au médicament, à l'un de ses ingrédients, y compris à la testostérone USP synthétisée chimiquement à partir du soya, ou à l'un des composants de son contenant. Pour une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **Formes posologiques, composition et conditionnement**.
- NATESTO est contre-indiqué chez les hommes atteints d'un cancer du sein ou d'un cancer connu ou soupçonné de la prostate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- NATESTO n'est pas indiqué chez les femmes.
- NATESTO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir et chez les femmes qui allaitent. L'administration de NATESTO pendant la grossesse peut nuire au fœtus. NATESTO peut provoquer des réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités. Une virilisation plus ou moins prononcée peut survenir chez les fœtus ou les nourrissons allaités qui sont exposés aux androgènes. Les femmes enceintes exposées à NATESTO doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus (voir **Populations particulières – Femmes enceintes et femmes qui allaitent**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Effets indésirables nasaux et données limitées sur l'innocuité à long terme pour le nez :

Des effets indésirables nasaux, dont rhinopharyngite, rhinorrhée, épistaxis, gêne nasale et croûtes, ont été signalés dans le cadre des essais cliniques sur NATESTO. Tous les effets indésirables nasaux signalés sauf un (un cas unique d'infection des voies aériennes supérieures) étaient d'intensité légère ou modérée; précisons toutefois que les données d'essais cliniques à long terme sur l'innocuité pour le nez portent sur un nombre limité de sujets seulement (voir **Effets indésirables**). Les patients doivent signaler tout symptôme ou signe nasal à leur professionnel de la santé. Le cas échéant, celui-ci devra alors déterminer s'il convient d'effectuer une évaluation plus poussée (p. ex. consultation auprès d'un otorhinolaryngologiste) ou d'interrompre le traitement par NATESTO.

Utilisation chez des patients atteints d'affections nasales chroniques et d'anomalies anatomiques nasales :

En raison de l'absence de données cliniques sur l'innocuité ou l'efficacité, l'utilisation de NATESTO **n'est pas recommandée** dans les cas suivants :

- Antécédents de troubles nasaux;
- Antécédents de chirurgie nasale ou sinusale;
- Antécédents de fracture nasale au cours des 6 derniers mois ou de fracture nasale ayant causé une déviation de la cloison nasale antérieure;
- Atteinte inflammatoire des muqueuses (p. ex. syndrome de Sjögren);
- Maladie sinusale.

On dispose de très peu de données d'essais cliniques qui tendent à confirmer l'efficacité et l'innocuité d'une utilisation prolongée de NATESTO chez les hommes âgés (plus de 65 ans). On ne connaît pas les effets sur les taux d'affections de la prostate et de manifestations cardiovasculaires ni les résultats cliniques importants pour les patients.

Il ne faut pas employer NATESTO pour améliorer la composition corporelle, accroître la masse osseuse, musculaire et maigre et réduire la masse adipeuse totale. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies. De graves problèmes néfastes pour la santé à long terme pourraient se déclarer.

Il n'a pas été démontré que NATESTO est sûr et efficace pour stimuler la performance athlétique. En raison du risque d'effets indésirables graves sur la santé, ce médicament ne doit pas être utilisé à une telle fin.

En l'absence d'un déficit en testostérone avéré, le traitement de remplacement de la testostérone ne doit pas servir au traitement d'un dysfonctionnement sexuel.

Le traitement de remplacement de la testostérone n'est pas un traitement contre l'infertilité masculine.

Carcinogénèse et mutagenèse

Prostate

Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate subclinique et d'une hyperplasie bénigne de la prostate. Chez les hommes recevant un traitement de remplacement de la testostérone, il convient de surveiller étroitement et régulièrement l'état de la prostate, conformément aux pratiques actuelles chez les hommes eugonadiques. Avant le début du traitement de remplacement de la testostérone, il importe de déterminer les patients à risque (ceux qui présentent des antécédents cliniques ou familiaux) et de faire subir à tous les patients un examen détaillé visant à détecter un cancer de la prostate préexistant.

Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie prostatique ou de cancer de la prostate (voir **Populations particulières – Personnes âgées**).

Sein

Une androgénothérapie de longue durée peut accroître le risque d'apparition d'un cancer du sein chez les patients. Il convient donc de surveiller soigneusement et régulièrement l'état des seins des hommes recevant un traitement de remplacement de la testostérone.

Appareil cardiovasculaire

La testostérone peut accroître la tension artérielle et doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'hypertension.

Les androgènes, y compris NATESTO, peuvent favoriser la rétention du sodium et de l'eau. L'œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive, peut être une complication grave chez les patients ayant une maladie cardiaque, rénale ou hépatique préexistante. Il peut être nécessaire de prescrire un diurétique, en plus de cesser d'administrer le médicament.

Certaines études rétrospectives menées après la commercialisation du médicament semblent indiquer que le traitement par la testostérone serait associé à un risque accru de manifestations cardiovasculaires graves, notamment d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et d'événements thromboemboliques veineux, y compris thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. Avant d'entreprendre un traitement par la testostérone, il importe d'évaluer la présence de facteurs de risque cardiovasculaires (comme une cardiopathie ischémique existante) ou d'antécédents de manifestations cardiovasculaires (p. ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque) chez les patients. Il faut également surveiller les patients de près tout au long du traitement par la testostérone afin de déceler toute manifestation cardiovasculaire grave. Si l'un de ces événements indésirables graves est soupçonné, il faut arrêter le traitement par NATESTO et instaurer une évaluation et une prise en charge appropriées.

Dépendance et tolérance

NATESTO contient de la testostérone, une substance contrôlée inscrite à l'annexe G de la *Loi sur les aliments et drogues*.

Système endocrinien et métabolisme

Il a été démontré que les androgènes modifiaient les résultats des tests de tolérance au glucose. Les personnes atteintes de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être adaptée en conséquence (voir **Interactions médicament-médicament**).

Le traitement par des androgènes peut exacerber une hypercalciurie/hypercalcémie (provoquée par des tumeurs malignes). Les androgènes, y compris NATESTO, doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de cancer à risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée). Une surveillance régulière des concentrations sériques de calcium est recommandée chez les patients à risque d'hypercalciurie/hypercalcémie. L'hypercalcémie peut survenir chez des patients immobilisés. Le cas échéant, il faudra mettre fin au traitement.

Appareil génito-urinaire

Un traitement par des androgènes accroît le risque d'aggravation des signes et symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Il faut donc surveiller les patients atteints d'une HBP pour détecter toute aggravation des signes et symptômes.

Hématologie

Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite (à la recherche d'une polyglobulie) chez les patients sous androgénothérapie de longue durée (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Une élévation de l'hématocrite traduisant une augmentation de la masse des globules rouges peut nécessiter l'interruption du traitement par NATESTO. Il faut mesurer l'hématocrite avant l'instauration d'un traitement par la testostérone. Il est conseillé de mesurer de nouveau l'hématocrite de 3 à 6 mois après le début du traitement par la testostérone, puis une fois par année par la suite. En cas d'élévation de l'hématocrite, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce qu'un taux acceptable soit rétabli. L'augmentation de la masse de globules rouges peut augmenter le risque d'événements thromboemboliques (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Les dérivés alkylés oraux de la testostérone, tels que la métandiénone, réduiraient la dose nécessaire d'anticoagulants oraux (p. ex. la warfarine). Il faut surveiller étroitement le rapport international normalisé (RIN) et le temps de prothrombine chez les patients sous anticoagulothérapie orale, en particulier lors de l'instauration et de l'arrêt du traitement par des androgènes (voir **Interactions médicament-médicament**).

Foie, bile et pancréas

Foie

L'utilisation prolongée de fortes doses d'androgènes 17-alpha-alkylés administrées par voie orale (p. ex. la méthyltestostérone) a été associée à de graves effets hépatiques indésirables (péliohe hépatique, néoplasmes hépatiques, hépatite cholestatique et ictère). La péliohe hépatique peut être une complication dangereuse, voire mortelle pour le patient. Le traitement de longue durée par l'énanthate de testostérone administré par voie intramusculaire, qui a pour effet d'élever les taux sanguins sur des périodes prolongées, a donné lieu à l'apparition de nombreux adénomes hépatiques. Ces effets indésirables n'ont pas été observés avec NATESTO. Néanmoins, il faut demander aux patients de signaler tout signe ou symptôme de dysfonctionnement hépatique (p. ex. ictère). En présence de tels signes et symptômes, le traitement par NATESTO devra être interrompu sans tarder et la cause évaluée.

Appareil respiratoire

Apnée du sommeil

Le traitement de l'hypogonadisme masculin par la testostérone peut exacerber l'apnée du sommeil, en particulier chez les hommes qui ont des facteurs de risque tels que l'obésité ou des maladies pulmonaires chroniques.

Fonction sexuelle et reproduction

- Une gynécomastie peut apparaître et parfois persister chez les patients traités par les androgènes, y compris NATESTO, pour un hypogonadisme.
- Un priapisme ou une stimulation sexuelle excessive sont possibles.
- Après un traitement prolongé ou l'administration de doses excessives, une oligospermie peut survenir par rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamie : Effets généraux des androgènes**).

Squelette

L'emploi concomitant d'androgènes peut exacerber une hypercalciurie/hypercalcémie chez les patients présentant des métastases osseuses. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement les concentrations sériques de calcium chez ces patients.

Populations particulières

Femmes, femmes enceintes et femmes qui allaitent

NATESTO n'est pas indiqué chez les femmes, en raison du manque de données d'évaluation et du risque d'effets virilisants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

NATESTO est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir. La testostérone est tératogène et peut nuire au fœtus. Les femmes enceintes qui prennent ce médicament ou les femmes traitées par ce médicament qui deviennent enceintes doivent être informées du risque potentiel du traitement pour le fœtus. Une virilisation plus ou moins prononcée peut survenir chez les fœtus de sexe féminin qui sont exposés aux androgènes.

Même si on ignore la quantité de testostérone qui se retrouve dans le lait maternel, NATESTO est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel pourrait être exposé le nourrisson (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (< 18 ans)

NATESTO n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients.

L'androgénothérapie doit être utilisée avec prudence chez les garçons atteints d'hypogonadisme causant un retard pubertaire. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans augmentation compensatrice de la croissance linéaire. Cet effet indésirable peut compromettre l'atteinte de la taille adulte. Plus l'enfant est jeune, plus le risque qu'il n'atteigne pas sa taille adulte normale est grand. On doit surveiller étroitement l'effet des androgènes sur la maturation osseuse en évaluant l'âge osseux du poignet et de la main à intervalles réguliers.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il existe très peu de données issues d'études cliniques contrôlées appuyant l'utilisation de la testostérone chez les personnes âgées, et pratiquement aucune étude clinique contrôlée n'a été menée auprès de sujets de 75 ans et plus.

Sur les 306 patients inscrits à l'essai clinique de phase III sur NATESTO, 60 étaient âgés de 65 ans ou plus et 9 de 75 ans ou plus. On ne dispose pas de suffisamment de données d'innocuité à long terme sur les personnes âgées pour évaluer l'augmentation potentielle des risques de maladies cardiovasculaires et de cancer de la prostate.

Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie prostatique ou de cancer de la prostate. Un traitement par la testostérone n'est pas recommandé sans une évaluation urologique plus poussée lorsqu'un nodule ou durcissement de la prostate est palpable ou lorsque le taux d'antigène prostatique spécifique (APS) est supérieur à 4 ng/mL.

Chez les patients âgés et autres patients ayant des caractéristiques cliniques ou démographiques que l'on sait être associées à un risque accru de cancer de la prostate, on doit vérifier si un cancer de la prostate est présent avant d'instaurer le traitement de remplacement de la testostérone.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il convient d'effectuer un suivi régulier (incluant la détermination des concentrations sériques de testostérone) afin de s'assurer que le patient répond adéquatement au traitement.

Il n'existe à ce jour aucun consensus concernant les valeurs de référence de la testostérone en fonction de l'âge. Le taux sérique normal de testostérone chez les jeunes hommes eugonadiques se situe entre 10,4 et 36,4 nmol/L (300 et 1050 ng/dL) environ. Il faut toutefois tenir compte du fait que les taux physiologiques de testostérone (moyenne et plage) diminuent avec l'âge. Les hommes dont le taux de testostérone est inférieur à la plage des valeurs de référence du laboratoire et qui éprouvent des symptômes sont des candidats au traitement de remplacement de la testostérone et doivent être évalués à cette fin.

On recommande de réaliser systématiquement les épreuves de laboratoire suivantes pour s'assurer que tout effet défavorable soit décelé et pris en charge :

- Vérification périodique du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite (pour détecter la polyglobulie).
- Mesure de l'hématocrite avant l'instauration du traitement par la testostérone. Il est conseillé de mesurer de nouveau l'hématocrite de 3 à 6 mois après le début du traitement par la testostérone, puis une fois par année par la suite.
- Épreuves de la fonction hépatique, pour la détection de l'hépatotoxicité liée à l'utilisation des androgènes.
- Mesure du taux d'APS et toucher rectal, surtout si les mictions deviennent plus difficiles ou si les habitudes mictionnelles changent.
- Bilan lipidique, cholestérol total, cholestérol à lipoprotéines de faible intensité (C-LDL), cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et triglycérides. Des changements peuvent être observés dans le profil lipidique. Ces changements peuvent nécessiter l'arrêt du traitement par la testostérone.
- Chez les personnes atteintes de diabète, surveillance étroite et adaptation en conséquence de la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral (voir **Interactions médicament-médicament**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours de l'étude clinique de phase III menée auprès de 306 patients traités par NATESTO, les effets indésirables le plus couramment signalés ont été les réactions nasales locales au point d'application du gel. Les effets observés le plus fréquemment ont été la rhinorrhée, l'épistaxis et la gêne nasale. Ces effets ont été légers et transitoires dans la majorité des cas.

Les effets indésirables du médicament observés chez au moins 2 % des patients sont répertoriés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes et ordre décroissant de fréquence.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

NATESTO a été évalué dans le cadre d'une étude clinique multicentrique ouverte comprenant une phase de traitement de 90 jours, puis deux phases ouvertes supplémentaires d'une durée de 90 et de 180 jours, respectivement, destinées à évaluer l'innocuité du médicament. Un total de 306 hommes hypogonadiques présentant un taux de testostérone matinal ≤ 300 ng/dL ont reçu NATESTO (voir **Études cliniques**).

Phase de traitement de 90 jours

Le tableau 1 décrit les effets indésirables rapportés les plus souvent (survenus chez ≥ 2 % des patients) et par dose au cours de la phase de traitement de 90 jours.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables observés (≥ 2 % des patients de tous les groupes) au cours de la phase de traitement

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	22,0 mg (N = 143) n (%)	22,0/33,0 mg* (N = 85) n (%)	33,0 mg (N = 78) n (%)	Total (N = 306) n (%)
Examens	2 (1,4)	6 (7,1)	5 (6,4)	13 (4,2)
Augmentation du taux d'APS**	0 (0,0)	2 (2,4)	2 (2,6)	4 (1,3)
Gain de poids	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (0,7)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (2,6)	3 (1,0)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,6)	2 (0,7)
Troubles du système nerveux	8 (5,6)	3 (3,5)	7 (9,0)	18 (5,9)
Parosmie	6 (4,2)	2 (2,4)	2 (2,6)	10 (3,3)
Dysgueusie	1 (0,7)	1 (1,2)	2 (2,6)	4 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	24 (16,8)	21 (24,7)	14 (17,9)	59 (19,3)
Rhinorrhée	6 (4,2)	7 (8,2)	2 (2,6)	15 (4,9)
Épistaxis	4 (2,8)	4 (4,7)	3 (3,8)	11 (3,6)
Gêne nasale	4 (2,8)	1 (1,2)	3 (3,8)	8 (2,6)
Sécheresse nasale	5 (3,5)	1 (1,2)	2 (2,6)	8 (2,6)
Congestion nasale	1 (0,7)	3 (3,5)	2 (2,6)	6 (2,0)
Syndrome de toux touchant les voies aériennes supérieures	1 (0,7)	2 (2,4)	1 (1,3)	4 (1,3)
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	6 (4,2)	3 (3,5)	4 (5,1)	13 (4,2)
Croûtes	3 (2,1)	2 (2,4)	3 (3,8)	8 (2,6)

* Patients qui sont passés de 22,0 mg par jour à 33,0 mg par jour au jour 45;

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	22,0 mg (N = 143) n (%)	22,0/33,0 mg* (N = 85) n (%)	33,0 mg (N = 78) n (%)	Total (N = 306) n (%)
** L'augmentation du taux d'APS était considérée comme un effet indésirable si l'un des deux critères suivants était rempli : 1) augmentation du taux sérique d'APS de plus de 1,4 µg/L par rapport à la valeur de départ ou 2) taux sérique d'APS supérieur à 4,0 µg/L.				

Phase ouverte supplémentaire de 90 jours

Durant la première phase ouverte supplémentaire de 90 jours visant à évaluer l'innocuité, les effets indésirables le plus souvent rapportés dans les diverses classes de systèmes d'organes étaient les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (8,5 %), les anomalies observées lors des examens et les troubles cutanés et sous-cutanés (2,6 % chacun).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans chaque groupe de traitement au cours de cette première phase de 90 jours phase ont été les suivants :

- Groupe recevant la dose de 22,0 mg : gêne nasale (4,2 %); rhinorrhée et croûtes (2,5 % chacun);
- Groupe recevant la dose de 33,0 mg : épistaxis et élévation du taux d'APS (2,6 % chacun).

Phase de prolongation de 180 jours

Durant la seconde phase ouverte supplémentaire de 180 jours visant à évaluer l'innocuité, les effets indésirables le plus souvent rapportés dans les diverses classes de systèmes d'organes étaient les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (8,1 %), les troubles cutanés et sous-cutanés (5,4 %) et les troubles du système nerveux (4,1 % chacun).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans chaque groupe de traitement au cours de cette seconde phase de 180 jours ont été les suivants :

- Groupe recevant la dose de 22,0 mg : croûtes (5,9 %), gêne nasale, rhinalgie et rhinorrhée, parosmie et migraine (2,9 %).
- Groupe recevant la dose de 33,0 mg : épistaxis (7,5 %), croûtes (5,0 %) et parosmie (2,5 %).

Effets indésirables moins courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables observés chez moins de 1 % des patients sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (< 1 %), présentés par classe de systèmes d'organes

Classe de systèmes d'organes	Terme privilégié
Troubles endocriniens	Troubles endocriniens, hyperthyroïdie
Troubles oculaires	Sécheresse oculaire, prurit oculaire, glaucome
Troubles gastro-intestinaux	Dyspepsie, reflux gastro-œsophagien pathologique, haut-le-cœur, vomissements
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Pyrexie, frissons, fatigue, nodule, œdème périphérique
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité
Infections et infestations	Rhinite, infection de l'oreille, vestibulite nasale, pharyngite
Lésions, intoxications et complications interventionnelles	Excoriation, sensation de présence d'un corps étranger
Examens	Élévation du taux sanguin de créatine kinase, baisse du taux sanguin d'hormone lutéinisante, gain de poids, baisse du taux sanguin d'hormone folliculo-stimulante, augmentation de la glycémie, baisse du taux sanguin de prolactine, élévation du taux sanguin de thyrostimuline, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, élévation de l'hématocrite, augmentation du nombre de neutrophiles, élévation du taux d'estradiol, anomalies du complexe QRS
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypertriglycémie
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie, arthralgie, douleur aux membres
Troubles du système nerveux	Céphalées, anosmie, sensation de brûlure, baisse du degré de conscience, migraine, paresthésie
Troubles psychiatriques	Colère, rêves anormaux
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie, nycturie, rétention urinaire
Troubles du système reproducteur et des seins	Prostatomégalie, trouble de l'éjaculation, dysfonction érectile, atrophie testiculaire

Classe de systèmes d'organes	Terme privilégié
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Augmentation de la viscosité des sécrétions nasales, obstruction nasale, décoloration de l'écoulement nasal, œdème, déviation de la cloison nasale, ulcération de la cloison nasale, ulcère, toux, dyspnée, hémoptysie, paresthésie intranasale, hypersécrétion des sinus paranasaux, congestion des voies respiratoires, congestion sinusale
Troubles du tissu cutané et sous-cutané	Acné, prurit, pellicules, peau sèche, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, pétéchies, fissures cutanées
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices, hypertension

Augmentation du taux d'APS

Chez les patients recevant NATESTO trois fois par jour, le taux sérique moyen d'APS a augmenté de 0,10 ng/dL, de 0,06 ng/dL et de 0,18 ng/dL après 90, 180 et 360 jours, respectivement.

Abandons pour cause d'effets indésirables

Chez les 306 sujets traités par NATESTO, quelle que soit la dose, dans le cadre de l'étude clinique de 90 jours et des deux phases de prolongation de 90 et de 180 jours, 6 sujets ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables suivants, signalés chacun par un sujet : gêne nasale, céphalées, dysgueusie, élévation du taux d'APS, réaction allergique (urticaire, enflure des lèvres et de la langue); 1 patient a abandonné le traitement pour cause de myalgie, d'arthralgie, de fièvre, de frissons et de pétéchies.

Élévation de l'hématocrite

Chez les 306 sujets traités par NATESTO, quelle que soit la dose, dans le cadre de l'essai clinique de 90 jours et des deux phases de prolongation de 90 et de 180 jours, 4 sujets ont présenté une élévation de l'hématocrite > 55 %. Les valeurs d'hématocrite de ces 4 patients avant traitement étaient de 48 % et de 51 %. Dans aucun cas l'hématocrite n'a dépassé les 58 %.

Effets indésirables nasaux

Chez les 306 sujets traités par NATESTO, quelle que soit la dose, dans le cadre de l'essai clinique de 90 jours et des deux phases de prolongation de 90 et de 180 jours, les effets indésirables survenus en cours de traitement ont été les suivants : rhinopharyngite (8,2 %), rhinorrhée (7,8 %), épistaxis (6,5 %), gêne nasale (5,9 %), parosmie (5,2 %), croûtes nasales (5,2 %), infection des voies respiratoires supérieures (4,2 %), sécheresse nasale (4,2 %) et congestion nasale (3,9 %).

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Outre les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques, les réactions suivantes ont été jugées comme ayant un lien possible avec l'utilisation de la testostérone. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer avec fiabilité la fréquence, ni d'établir un rapport de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Classe de systèmes d'organes selon la terminologie de MedDRA	Effets indésirables du médicament
Troubles sanguins et du système lymphatique	Élévation du taux sanguin de créatinine; polyglobulie
Troubles cardiovasculaires	Tachycardie, fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et thrombose veineuse profonde
Troubles endocriniens	Augmentation de la pilosité masculine, hirsutisme
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Malaise
Troubles hépatobiliaires	Taux d'enzymes hépatiques anormaux/résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, notamment pour le taux de bilirubine
Examens	Baisse du taux de cholestérol HDL
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Variations des taux d'électrolytes (potassium, sodium, chlorure, phosphate inorganique) durant un traitement à forte dose ou prolongé; augmentation de l'appétit
Troubles du système musculosquelettique	Spasmes musculaires; crampes musculaires; myalgie
Troubles du système nerveux	Amnésie; hyperesthésie; altération de l'odorat; dysgueusie
Troubles psychiatriques	Dépression; troubles de l'humeur; nervosité; hostilité
Troubles rénaux et urinaires	Trouble de la miction; infection des voies urinaires, obstruction des voies urinaires
Troubles du système reproducteur et des seins	Mastodynie, mamelons sensibles; troubles de la prostate; érection pénienne spontanée; changements de la libido; augmentation de la fréquence des érections; priapisme; réduction de la taille des testicules/atrophie testiculaire
Troubles de l'appareil respiratoire	Dyspnée
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Alopécie; urticaire; séborrhée; décoloration des poils

Classe de systèmes d'organes selon la terminologie de MedDRA	Effets indésirables du médicament
Troubles vasculaires	Réduction de la tension artérielle diastolique; bouffées vasomotrices; vasodilatation

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Insuline : Chez les patients atteints de diabète, les effets métaboliques des androgènes peuvent abaisser la glycémie et, par conséquent, nécessiter une réduction de la dose des médicaments antidiabétiques.

Propranolol : Selon une étude publiée sur la pharmacocinétique d'un produit de testostérone injectable, l'administration de cypionate de testostérone a augmenté la clairance du propranolol chez la majorité des hommes évalués. On ignore s'il en serait de même avec NATESTO.

Corticostéroïdes : L'utilisation concomitante de testostérone et d'hormone corticotrope (ACTH) ou de corticostéroïdes peut accroître la formation d'œdème; ces médicaments doivent donc être administrés avec prudence et sous surveillance, en particulier chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, rénale ou hépatique.

Anticoagulants : Les androgènes peuvent augmenter la sensibilité aux anticoagulants oraux. Par conséquent, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le rapport international normalisé (RIN) et le temps de prothrombine chez les patients qui prennent des anticoagulants, particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par des androgènes. Il peut être nécessaire de réduire la dose de l'anticoagulant pour maintenir une hypoprothrombinémie thérapeutique satisfaisante.

Oxymétazoline : Une diminution de 2,6 % de l'ASC₍₀₋₂₄₎ moyenne et une diminution de 3,6 % de la C_{max} moyenne de la testostérone totale ont été observées chez des patients de sexe masculin présentant une rhinite saisonnière symptomatique et ayant reçu de l'oxymétazoline 30 minutes avant l'application de NATESTO comparativement aux patients non traités. L'oxymétazoline n'a aucun effet sur l'absorption de la testostérone lorsque le médicament est administré en concomitance avec NATESTO (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Interactions médicamenteuses**). Le potentiel d'interaction avec des médicaments administrés par voie nasale autres que l'oxymétazoline n'a pas été étudié. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser NATESTO en concomitance avec des médicaments administrés par voie nasale autres que les décongestionnants sympathomimétiques (p. ex. l'oxymétazoline).

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament- plante médicinale

Des rapports issus de la littérature médicale révèlent que certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex. millepertuis) vendus sans ordonnance peuvent interférer avec le métabolisme stéroïdien et, par conséquent, réduire les concentrations plasmatiques de testostérone.

Effets du médicament sur les examens de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire les taux de globuline fixant la thyroxine (T4), entraînant une baisse des concentrations sériques totales de T4 et une augmentation de la fixation de T3 et T4 sur une résine échangeuse d'ions. Les taux d'hormones thyroïdiennes libres demeurent toutefois inchangés, et il n'existe aucune donnée clinique probante témoignant d'un dysfonctionnement de la thyroïde.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant d'instaurer un traitement par NATESTO, il faut confirmer le diagnostic d'hypogonadisme en vérifiant la présence des symptômes typiques d'hypogonadisme et s'assurant que le taux sérique de testostérone a bien été mesuré le matin sur deux jours différents et que les valeurs relevées sont inférieures à la plage normale.

Considérations posologiques

NATESTO est un gel nasal de testostérone présenté dans un distributeur muni d'une pompe-doseuse. Un actionnement de la pompe libère 5,5 mg de testostérone par narine. Chaque dose correspond à deux actionnements (un par narine), soit un total de 11,0 mg de testostérone. NATESTO doit être pris deux ou trois fois par jour.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie initiale recommandée de NATESTO (testostérone) est de 11,0 mg de testostérone (1 actionnement par narine) administrée par voie intranasale deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 22,0 mg.

La dose de NATESTO peut être augmentée à la dose maximale recommandée de 11,0 mg trois fois par jour (dose quotidienne totale de 33 mg) dans l'un ou l'autre des cas suivants :

- 1) si le taux sérique de testostérone totale obtenu à partir d'un simple échantillon de sang prélevé entre 20 minutes et 2 heures après une application matinale de NATESTO est inférieur à 300 ng/dL;
- 2) si les symptômes ne se sont pas atténués de façon adéquate dans un délai de 90 jours.

Le taux sérique de testostérone totale doit être mesuré périodiquement :

- Si le taux sérique de testostérone totale obtenu à partir d'un simple échantillon de sang prélevé le matin est inférieur à 300 ng/dL, la dose quotidienne de NATESTO peut être augmentée à 33,0 mg.
- Chez les patients recevant la dose maximale recommandée dont le taux sérique de testostérone totale obtenu à partir d'un simple échantillon de sang prélevé le matin demeure inférieur à 300 ng/dL et chez lesquels la réponse clinique souhaitée n'est pas obtenue, il faut arrêter le traitement par NATESTO et envisager un autre traitement.

Si le taux sérique de testostérone totale mesuré après la prise de la dose matinale est toujours supérieur à 1050 ng/dL, il faut cesser le traitement.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose, il doit simplement appliquer la dose suivante à l'heure prévue.

Administration

Dans le cas de l'administration deux fois par jour, NATESTO est appliqué une fois le matin et une fois le soir (au moins 6 heures après la dose précédente et au moins 1 heure avant le coucher), de préférence à la même heure chaque jour. Il faut dire aux patients d'actionner la pompe à fond une fois dans chaque narine pour obtenir une dose complète. Dans le cas de l'administration trois fois par jour, NATESTO est appliqué une fois le matin, une fois l'après-midi et une fois le soir (à environ 6 à 8 heures d'intervalle et au moins 1 heure avant le coucher), de préférence à la même heure chaque jour.

NATESTO ne doit pas être appliqué sur d'autres parties du corps telles que le scrotum, le pénis, l'abdomen, les épaules, les aisselles et le haut des bras.

Préparation de la pompe

Avant d'utiliser NATESTO pour la première fois, le patient doit amorcer la pompe; pour ce faire, il doit tenir le distributeur à l'envers au-dessus d'un lavabo, actionner la pompe 10 fois, puis rincer le lavabo soigneusement à l'eau chaude pour évacuer la petite quantité de produit éjectée. Il doit ensuite essayer l'extrémité de l'applicateur à l'aide d'un mouchoir propre et sec. Si le patient a du gel sur les mains, il doit les laver à l'eau chaude et au savon. L'amorçage doit être effectué uniquement avant la première utilisation de chaque distributeur.

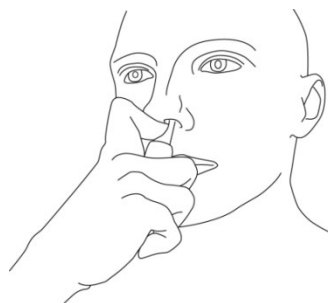
Administration de la dose

Pour administrer la dose, le patient doit procéder comme suit :

- Se moucher.
- Enlever le capuchon du distributeur.
- Placer l'index droit sur la pompe de l'applicateur et, en se regardant dans un miroir, insérer délicatement l'extrémité de l'applicateur dans la narine gauche jusqu'à ce que l'index touche la base du nez.

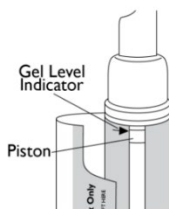


- Incliner l'applicateur afin que l'ouverture soit en contact avec la paroi latérale de la narine, de façon à appliquer le gel sur la paroi.



- Pousser lentement sur la pompe jusqu'au bout.
- Retirer l'applicateur du nez en essuyant l'extrémité le long de la surface interne de la paroi latérale de la narine pour bien appliquer tout le gel.
- Répéter les étapes 3 à 6 dans la narine de droite en utilisant l'index gauche.
- Essuyer l'extrémité de l'applicateur à l'aide d'un mouchoir propre et sec.
- Remettre le capuchon sur le distributeur.
- Presser les narines juste sous la racine du nez et les frotter légèrement l'une contre l'autre.
- Éviter de se moucher et de renifler dans l'heure qui suit l'application du médicament.
- Éviter de se coucher pendant 1 heure pour empêcher le gel de s'égoutter de la fosse nasale.

Remplacer le distributeur NATESTO lorsque le dessus du piston atteint la flèche située en haut de l'étiquette intérieure. Pour révéler l'étiquette intérieure, dérouler le rabat extérieur entourant le contenant.



Utilisation avec des médicaments administrés par voie nasale autres que les décongestionnants sympathomimétiques

Le potentiel d'interaction entre NATESTO et les médicaments administrés par voie nasale autres que les décongestionnants sympathomimétiques n'a pas été établi. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser NATESTO en concomitance avec des médicaments administrés par voie nasale autres que les décongestionnants sympathomimétiques (p. ex. l'oxymétazoline) (voir **Interactions médicamenteuses** et **Mode d'action et pharmacologie clinique**).

Arrêt temporaire du traitement en cas de rhinite grave

En présence d'un épisode grave de rhinite, interrompre temporairement le traitement par NATESTO jusqu'à la disparition des symptômes de rhinite grave. Si les symptômes persistent, il est recommandé d'envisager un autre traitement de remplacement de la testostérone.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les symptômes d'un surdosage de testostérone sont inconnus. Il n'existe aucun antidote spécifique.

La prise en charge d'un surdosage consiste à cesser l'utilisation de NATESTO et à administrer les soins symptomatiques et de soutien appropriés.

Un cas de surdosage aigu d'énanthate de testostérone consécutif à une injection a été signalé dans la littérature. Il s'agissait d'un accident vasculaire cérébral survenu chez un patient présentant un taux plasmatique de testostérone élevé, soit 11 400 ng/dl (395 nmol/l).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les androgènes endogènes, dont la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), sont responsables du processus normal de croissance et de développement des organes sexuels masculins et du maintien des caractères sexuels secondaires. Ils agissent notamment sur la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum; sur le développement de la pilosité masculine, tels les poils du visage, du pubis, de la poitrine et des aisselles; sur l'augmentation de volume du larynx; sur l'épaississement des cordes vocales; sur les changements dans la musculature et sur la répartition du tissu adipeux. La testostérone et la DHT sont nécessaires au développement normal des caractères sexuels secondaires.

L'hypogonadisme masculin, un syndrome clinique découlant d'une production insuffisante de testostérone, est attribuable à deux causes principales. L'hypogonadisme primaire est dû à des anomalies des gonades, telles que le syndrome de Klinefelter ou l'aplasie des cellules interstitielles des testicules, alors que l'hypogonadisme secondaire résulte de l'incapacité de l'hypothalamus (ou de l'hypophyse) à produire les gonadotrophines (hormone de stimulation folliculaire [HSF] et hormone lutéinisante [LH]) en quantité suffisante.

Pharmacodynamie

Aucune étude n'a été menée pour évaluer de façon spécifique la pharmacodynamie de NATESTO.

Effets généraux des androgènes

Les médicaments de la classe des androgènes favorisent la rétention de l'azote, du sodium, du potassium et du phosphore et réduisent l'excrétion urinaire de calcium.

Les androgènes augmenteraient l'anabolisme des protéines et en diminueraient le catabolisme. L'amélioration du bilan azoté nécessite un apport en calories et en protéines suffisant.

Par ailleurs, les androgènes stimuleraient la production de globules rouges en augmentant la production d'érythropoïétine.

Les androgènes sont à l'origine de la poussée de croissance qui survient à l'adolescence et de l'arrêt subséquent de la croissance linéaire suscité par la soudure des cartilages de conjugaison. Chez l'enfant, les androgènes exogènes accélèrent le taux de croissance linéaire, mais peuvent entraîner une progression disproportionnée de la maturation osseuse. Une utilisation prolongée peut entraîner la soudure des cartilages de conjugaison et l'arrêt de la croissance.

Durant l'administration d'androgènes exogènes, il peut y avoir inhibition de la libération de testostérone endogène par rétro-inhibition de l'hormone lutéinisante (LH) pituitaire. À de fortes doses d'androgènes exogènes, il peut aussi y avoir suppression de la spermatogenèse par rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pituitaire.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de NATESTO relatifs au taux sérique de testostérone totale au jour 90 en fonction du traitement (population en intention de traiter – phase de traitement) chez des hommes hypogonadiques

Traitement Statistique	ASC ₀₋₂₄ (ng·h/dL)	C _{moy} (ng/dL)	C _{min} (ng/dL)	C _{max} (ng/dL)	T _{max} (h)
NATESTO à 22,0 mg (N = 141)					
n	122	122	122	122	122
Moyenne (ÉT)	9007,51 (3092,53)	375,31 (128,86)	186,31 (92,63)	1045,72 (467,06)	1,35 (2,48)
CV (%)	34,3	34,3	49,7	44,7	183,8
Moyenne géométrique	8590,17	357,92	166,79	958,04	0,74
Médiane	8412,15	350,51	164,00	987,50	0,67
Minimum	4527,5	188,6	50,2	262,0	0,2
Maximum	26345,1	1097,7	556,0	3570,0	14,0
NATESTO à 33,0 mg combiné (N = 162)					
n	151	151	151	151	151

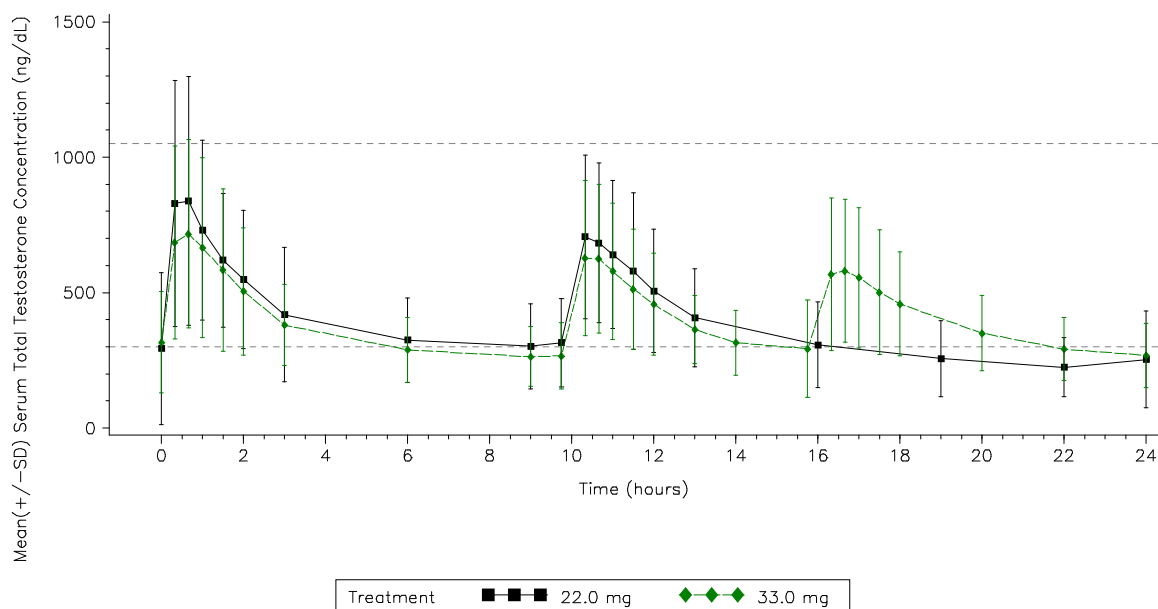
Traitement Statistique	ASC ₀₋₂₄ (ng·h/dL)	C _{moy} (ng/dL)	C _{min} (ng/dL)	C _{max} (ng/dL)	T _{max} (h)
Moyenne (ÉT)	9285,28 (2684,86)	386,89 (111,87)	200,94 (72,73)	934,93 (381,24)	0,96 (0,98)
CV (%)	28,9	28,9	36,2	40,8	0,70
Moyenne géométrique	8918,64	371,61	187,64	861,69	0,70
Médiane	9068,02	377,83	192,00	884,00	0,67
Minimum	3960,1	165,0	57,9	304,0	0,3
Maximum	18339,3	764,1	416,0	2260,0	6,1

ASC₀₋₂₄ : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, de 0 à 24 heures après l'administration de la dose; C_{max} : concentration maximale; C_{min} : concentration minimale; C_{moy} : concentration moyenne; CV (%) : coefficient de variation en %; ÉT : écart type; T_{max} : délai d'obtention de la concentration maximale

Absorption

L'application intranasale de NATESTO libère une dose physiologique de testostérone circulante qui permet au taux de testostérone d'atteindre une valeur située dans la plage normale observée chez des hommes en bonne santé. Dans la fosse nasale, la petite quantité de gel appliquée se répartit en une fine couche sur la muqueuse nasale. Les caractéristiques bioadhésives du gel l'empêchent de couler ou de s'égoutter de la fosse nasale. NATESTO atteint sa concentration maximale dans les 45 minutes suivant l'application; sa demi-vie se situe entre 10 et 100 minutes.

Figure 1: Taux sérique moyen de testostérone totale observé après 90 jours de traitement par NATESTO chez des patients recevant 22,0 mg par jour administrés à 21 h et à 7 h (N = 122) et 33,0 mg par jour administrés à 21 h, à 7 h et à 13 h (N = 151)



Distribution

Dans le sérum, la testostérone circulante se lie principalement à la globuline fixant les hormones sexuelles (SHBG) et à l'albumine. Dans le plasma, environ 40 % de la testostérone se lie à la SHBG, 2 % demeure non liée (libre) et la fraction restante se lie à l'albumine et à d'autres protéines, mais de manière facilement réversible.

Métabolisme

Les valeurs rapportées pour la demi-vie de la testostérone varient considérablement dans les publications médicales, allant de 10 à 100 minutes.

La testostérone est métabolisée en divers 17-cétostéroïdes par deux voies différentes. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone (DHT).

Au cours du traitement par la testostérone, les concentrations de DHT ont augmenté parallèlement aux concentrations de testostérone. Après 90 jours de traitement, le rapport DHT/testostérone moyen était de 0,09, soit dans les limites de la plage normale.

Excrétion

Environ 90 % d'une dose de testostérone administrée par voie intramusculaire est excrétée dans l'urine sous forme de conjugués de la testostérone et de ses métabolites avec l'acide glucuronique et l'acide sulfurique; environ 6 % d'une dose est excrétée dans les fèces, surtout sous forme non conjuguée. L'inactivation de la testostérone se fait surtout dans le foie.

Interactions médicamenteuses

Utilisation chez des patients atteints de rhinite allergique et prenant de l'oxymétazoline : Les effets d'une rhinite allergique et de la prise d'oxymétazoline sur l'absorption de la testostérone ont été examinés dans le cadre d'une étude clinique croisée à trois volets. Dans un chambre d'exposition environnementale, dix-huit hommes présentant une rhinite allergique saisonnière ont reçu 3 doses par jour de 11 mg de testostérone par voie intranasale (dose de testostérone de 33 mg par jour), d'abord à l'état asymptomatique, puis à l'état symptomatique avec ou sans traitement à l'oxymétazoline.

Une baisse des taux sériques de testostérone totale de 21 à 24 % a été observée chez les hommes présentant une rhinite allergique symptomatique. Une diminution de 2,6 % de l'ASC₍₀₋₂₄₎ moyenne et une diminution de 3,6 % de la C_{max} moyenne de la testostérone totale ont été observées chez les hommes présentant une rhinite saisonnière symptomatique et ayant reçu de l'oxymétazoline 30 minutes avant l'application de NATESTO comparativement aux patients non traités. L'oxymétazoline n'a pas d'effet sur l'absorption de la testostérone lorsqu'elle est administrée en concomitance avec NATESTO. Le potentiel d'interaction avec des médicaments administrés par voie nasale autres que l'oxymétazoline n'a pas été étudié.

Populations et affections particulières

Insuffisance rénale et hépatique : Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Utilisation chez des hommes dont l'indice de masse corporelle est supérieur à 35 kg/m² :
L'innocuité et l'efficacité de NATESTO chez les hommes dont l'indice de masse corporelle est supérieur à 35 kg/m² n'ont pas été établies.

Rhinite allergique : Une diminution de 21 à 24 % du taux sérique de testostérone totale a été observée chez des hommes présentant une rhinite allergique symptomatique traitée par des décongestionnants administrés par voie nasale tels que l'oxymétazoline ou non traitée (voir **Pharmacologie clinique**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C). Garder en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter les distributeurs NATESTO usagés dans les ordures ménagères en prenant les précautions nécessaires pour éviter que d'autres personnes, en particulier les femmes qui allaitent, les femmes enceintes et les enfants, ne soient accidentellement exposés au produit. Il est possible également de retourner les distributeurs vides à la pharmacie, qui les mettra au rebut.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NATESTO (gel nasal de testostérone, 4,5 % p/p) est offert en pompe-doseuse comprenant 11,0 g de gel et pouvant fournir 60 actionnements. Un actionnement de pompe libère 5,5 mg de testostérone dans 122,5 mg de gel.

Ingrédient actif : testostérone

Ingrédients non médicinaux : huile de ricin, polyoxylglycérides d'oléoyle et silice colloïdale.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

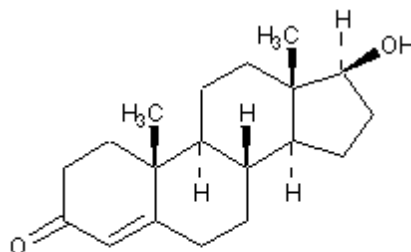
Substance pharmaceutique

Nom propre : Testostérone USP

Nom chimique : 17- β hydroxyandrost-4-en-3-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₈O₂, 288.42

Formule développée :



Testosterone

Propriétés physicochimiques :

- Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche
- Solubilité : Soluble dans l'acétone, le dioxane et les huiles végétales
- eau : pratiquement insoluble
 - alcool déshydraté : 1 partie dans 6 parties d'alcool déshydraté
 - chloroforme : 1 partie dans 2 parties de chloroforme
 - éther : 1 partie dans 100 parties d'éther

Numéro de registre CAS : 58-22-0

Point de fusion : De 153 à 157 °C

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et méthodologie des essais

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des participants à l'essai pivot de phase III

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets évalués (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
TBS-1-2011-03	Étude ouverte de phase III, à répartition aléatoire, à deux groupes et en mode parallèle	11,0 mg deux fois par jour (22,0 mg) 11,0 mg trois fois par jour (33,0 mg) 90 jours (tous les patients; efficacité) 180 jours (tous les patients) 360 jours (sous-groupe de 75 patients)	142 ^a 164 ^a	54,4 (18-80)	Masculin

^a Les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport 3:1 entre les groupes de traitement recevant 22,0 et 33,0 mg. Au total, 228 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le traitement à 22,0 mg et 78 pour recevoir le traitement à 33,0 mg; 86 patients du groupe recevant le traitement à 22,0 mg sont passés au traitement à 33,0 mg au jour 45; 122 patients ont reçu 90 jours du traitement à 22,0 mg et 152 patients ont reçu 90 jours du traitement à 33,0 mg.

Études cliniques menées chez des hommes atteints d'hypogonadisme

Au total, 430 hommes atteints d'hypogonadisme et 45 hommes en bonne santé ont reçu au moins une dose de NATESTO dans le cadre d'essais cliniques. NATESTO à 4,5 % a été évalué au cours d'une étude multicentrique ouverte menée auprès de 306 hommes et comprenant une phase de traitement de 90 jours suivie de deux phases de prolongation consécutives visant à évaluer l'innocuité d'une durée de 90 et de 180 jours, respectivement. Les patients avaient pour consigne de s'administrer eux-mêmes NATESTO (11 mg de testostérone) par voie intranasale. Au cours de la phase initiale de traitement (jours 1 à 30), 228 patients ont reçu 22,0 mg de testostérone par jour et 78 patients ont reçu 33,0 mg de testostérone par jour. Le jour 45 de l'étude, la dose a été maintenue ou augmentée à trois fois par jour en fonction du taux sérique moyen de testostérone sur 24 heures relevé chez les patients. Le principal critère d'évaluation était le pourcentage de patients atteignant un taux moyen (Cmoy) de testostérone totale sérique compris dans les limites de la plage normale (de 300 à 1050 ng/dL) au jour 90.

Au terme de la phase de traitement (jour 90), 122 patients recevaient 22,0 mg de testostérone par jour et 152 patients recevaient 33,0 mg de testostérone par jour. Parmi ces patients, 71 % de ceux recevant 22,0 mg de testostérone par jour et 76% de ceux recevant 33,0 mg de testostérone par jour présentaient une C_{moy} comprise dans les limites de la plage normale au jour 90.

Sur les 273 patients ayant reçu 90 jours de traitement, 237 se sont conformés au protocole jusqu'à la fin.

Parmi ces patients, 75 % de ceux recevant 22,0 mg de testostérone par jour et 77 % de ceux recevant 33,0 mg de testostérone par jour présentaient une C_{moy} comprise dans les limites de la plage normale au jour 90.

Le tableau 5 résume les taux de testostérone relevés chez les patients après 90 jours de traitement.

Tableau 5 : Moyenne arithmétique non ajustée (\pm ÉT) du taux sérique initial de testostérone à l'état d'équilibre et pourcentage de patients dont le taux sérique était compris dans les limites de la plage normale au jour 90 parmi les patients de chaque groupe ayant reçu 90 jours de traitement (population en intention de traiter)

Dose quotidienne de NATESTO	N	C_{moy} (ng/dL)	% de patients dont la C_{moy} était comprise dans les limites de la plage normale
22,0 mg	122	375	71 %
33,0 mg	151	387	76 %

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'état de la fonction sexuelle et l'humeur. Le traitement par NATESTO a produit une amélioration significative de nombreux paramètres de la fonction sexuelle par rapport au départ, selon les réponses des patients à un questionnaire rempli avant le début du traitement et après 90 jours de traitement. Les paramètres améliorés comprenaient la fonction érectile, la satisfaction lors des rapports sexuels, la fonction orgasmique, le désir sexuel et la satisfaction globale.

Par ailleurs, les scores sommaires moyens globaux ont révélé une augmentation importante de l'humeur positive et une réduction importante de l'humeur négative après 90 jours de traitement par rapport au départ.

Effet de la rhinite allergique et de l'oxymétazoline

L'interaction entre NATESTO et la rhinite allergique et l'oxymétazoline a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique. Dix-huit hommes en bonne santé atteints de rhinite allergique ont été traités par NATESTO à l'état asymptomatique, symptomatique sans traitement et symptomatique avec traitement par l'oxymétazoline en aérosol nasal. L'état symptomatique a été induit en exposant les patients au pollen de *Dactylis glomerata* dans une chambre d'exposition environnementale. L'état symptomatique était défini par des antécédents de cas positifs, une réaction positive au test par piqûre et/ou par injection intradermique avec le pollen de *Dactylis*

glomerata comme allergène, un score total de symptômes nasaux $\geq 6/12$ et un score de congestion $\geq 2/3$. Une série d'échantillons sanguins a été recueillie sur une période de 24 heures.

Une augmentation fiable du taux sérique de testostérone a été observée chez les patients présentant une rhinite allergique non traités et chez ceux traités par un décongestionnant courant; la bioéquivalence n'a toutefois pas été observée. L'administration du décongestionnant nasal oxymétazoline n'a eu aucun effet positif ou négatif sur la diminution de 21 % des taux de testostérone observée chez les hommes atteints de rhinite allergique.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

La testostérone a été administrée à des souris Swiss Webster lors d'une étude sur la toxicité orale d'une dose unique de 5000 mg/kg appliquée sous forme de gel de testostérone. Des épisodes de léthargie ont été observés chez les 10 animaux durant les quatre premières heures suivant l'administration. Il n'y a pas eu d'autres signes de toxicité ni de décès pendant la période d'observation de 14 jours après l'administration. La dose létale 50 (DL 50) était supérieure à 5000 mg/kg.

Toxicité de doses répétées

Une étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 90 jours a été menée afin d'évaluer les effets de NATESTO chez des lapins mâles. Aucun signe de toxicité systémique liée au médicament n'a été observé chez les lapins après l'administration deux fois par jour pendant une période de 90 jours d'une dose de NATESTO pouvant atteindre jusqu'à 6 fois la dose quotidienne clinique maximale.

Une étude de toxicité à doses répétées a été menée avec l'énanthate de testostérone chez des rats mâles en vue d'évaluer les effets sur la fertilité masculine, les testicules et les vésicules séminales. L'énanthate de testostérone a été administré à des doses de 0, de 1,2 ou de 2,4 mg/kg, par voie sous-cutanée, 3 fois par semaine pendant 8 semaines. Les taux plasmatiques de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT) ont nettement augmenté en fonction de la dose administrée. Les taux plasmatiques moyens de testostérone et de DHT pour le groupe témoin, le groupe sous faible dose et le groupe sous forte dose ont été de 0,53 ng/mL, de 2,43 ng/mL et de 4,28 ng/mL, respectivement. Les mâles traités se sont accouplés normalement; cependant, la fertilité des animaux ayant reçu la forte dose s'est avérée inférieure à celle des animaux traités par la faible dose et des animaux témoins. Le poids des testicules a diminué et celui des vésicules séminales a augmenté chez les animaux des deux groupes de traitement.

Lors d'une étude menée par Engelson, de faibles taux de testostérone ont été décelés chez des rats Sprague-Dawley (SD) mâles castrés. Des implants contenant du propionate de testostérone (35 mg libérant 0,39 mg par jour) ont été administrés par voie sous-cutanée pendant 11 semaines. Les taux plasmatiques de testostérone ont été beaucoup plus élevés dans le groupe de traitement que dans le groupe témoin sous placebo. Les taux plasmatiques de testostérone des rats castrés témoins étaient en deçà des limites de détection, alors que les taux de testostérone dans le groupe de traitement se situaient dans la plage normale (environ 1,5 ng/mL).

Génotoxicité

D'après les publications sur son potentiel génotoxique, la testostérone n'a pas induit d'anomalies touchant les spermatozoïdes ni de micronoyaux chez les souris ayant reçu un traitement *in vivo* et n'a pas été mutagène pour les bactéries.

Cancérogénicité

La testostérone a été évaluée par injection et implantation sous-cutanées chez la souris et le rat. Chez la souris, l'implant a entraîné des tumeurs cervico-utérines, qui ont été métastatiques dans certains cas. Des données tendent à démontrer que l'injection de testostérone à certaines souches de souris femelles les rend plus sujettes à l'hépatome. Il est également connu que la testostérone augmente le nombre de tumeurs et diminue le degré de différenciation des carcinomes hépatiques induits chimiquement chez le rat.

Effets sur la prostate

Des rapports font état d'une induction d'adénocarcinomes de la prostate après un traitement chronique par la testostérone chez des rats mâles. La testostérone a été administrée de façon chronique par voie sous-cutanée sous forme de pellets (1 à 3 pellets, contenant chacun 10 mg de propionate de testostérone) à des rats de souche Noble (Nb). Des carcinomes de la prostate ont été observés à une incidence de 20 % chez les rats ayant eu une exposition moyenne à la testostérone de 64 semaines. Lorsque le schéma thérapeutique comprenait l'estrogène et la testostérone, l'incidence d'adénocarcinome de la prostate n'a pas été très différente de celle observée dans le groupe recevant la testostérone seule. La période de latence pour l'apparition de ce type de tumeur a été réduite.

Au cours d'une autre étude, l'incidence du cancer de la prostate associée à un traitement par la testostérone a été étudiée chez des rats de souche Lobund-Wistar. La testostérone a été administrée à une dose de 30 mg, par voie sous-cutanée, au moyen d'implants Silastic. Selon les résultats publiés, les traitements par la testostérone ont fait augmenter l'incidence des adénocarcinomes de la prostate à 40 % (13 sur 32) chez le rat. Les effets tumorigènes de la testostérone combinés à une alimentation riche en matières grasses (20 %) chez les rats Lobund-Wistar montrent que, par rapport aux rats ayant reçu une alimentation à faible teneur en matières grasses (5 %), la prise de testostérone associée à une alimentation riche en matières grasses a contribué à une incidence plus élevée de tumeurs prostatiques et à une période de latence plus courte.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Effets d'une administration exogène chez des animaux mâles

Les effets d'une administration exogène de testostérone sur l'appareil reproducteur ont été évalués chez des chiens mâles. Des esters mixtes de testostérone (phénylpropionate de testostérone, isocaproate de testostérone, décanoate de testostérone et propionate de testostérone) administrés à une dose unique de 5 mg/kg par voie sous-cutanée à des chiens mâles ont produit des effets prolongés sur la qualité du sperme. La motilité des spermatozoïdes a commencé à diminuer 3 semaines après le traitement, l'effet maximal ayant été observé dans les 30 à 80 jours suivant l'administration de la dose. La morphologie des spermatozoïdes a aussi été altérée chez les animaux traités, et le nombre de spermatozoïdes vivants a commencé à baisser un mois après

le traitement. La production totale moyenne de spermatozoïdes a diminué de beaucoup chez les mâles traités.

Il est démontré que l'administration de testostérone inhibe la spermatogenèse chez l'animal et chez l'humain. Les lapins mâles ayant reçu environ 200 % de la dose physiologique de testostérone au moyen d'implants ont présenté une azoospermie. Les implants étaient conçus pour libérer 50 %, 100 % ou environ 200 % de la quantité physiologique de testostérone produite *in situ* par les testicules d'un lapin normal durant une période de 24 heures. Un traitement d'association sous forme d'implants de testostérone et d'estradiol ou de progestérone a invariablement entraîné la stérilité chez des rats mâles pendant une période allant jusqu'à 8 mois, alors que la testostérone seule a réduit la fertilité, sans toutefois causer de stérilité. Des associations d'androgènes et de progestatifs ont des effets rapides et importants sur la qualité du sperme; leur utilisation a été suggérée à des fins de contraception chez les chiens mâles. La DHT s'est avérée plus efficace que la testostérone pour induire l'infertilité chez les rats mâles. Selon Rivier *et al.*, l'administration chez le rat d'un traitement par la testostérone inverserait les effets antifertilité de traitements antérieurs par les antagonistes de la gonadolibérine (GnRH). L'administration de testostérone (20 mg, par voie sous-cutanée pendant trois jours, puis tous les trois jours pendant 90 jours) à des rats Zucker mâles obèses a quadruplé le nombre de portées engendrées par rapport aux rats témoins non traités. Le traitement de ces animaux par la testostérone a également réduit la consommation d'aliments et le gain pondéral.

La relation entre la baisse d'activité spermatogénique induite par la testostérone et la fertilité, l'issue de la gestation et la progéniture a été décrite par Robaire *et al.* Dans le cadre de cette étude, des groupes de 6 rats mâles ont reçu de la testostérone par implants sous-dermiques selon l'une des doses suivantes : 0, 15, 30, 60, 90, 120 et 240 µg/jour. L'administration de testostérone aux rats mâles a produit des effets biphasiques. Les doses faibles ont réduit la spermatogenèse par suite d'une suppression des gonadotrophines et des baisses subséquentes des quantités de testostérone intratesticulaire, alors que les fortes doses de testostérone ont maintenu la spermatogenèse en permettant d'obtenir des taux sériques élevés de l'hormone. Il n'y a pas eu de différence notable entre les taux sériques de testostérone mesurés dans les groupes de traitement et le groupe témoin, les valeurs les plus élevées ayant toutefois été relevées dans le groupe traité par la dose de 240 µg par jour (4,1 ng/mL contre 2,5 ng/mL). La testostérone est également capable de maintenir la spermatogenèse chez l'animal ayant subi une hypophysectomie. Le poids des testicules a diminué de beaucoup dans les groupes recevant les doses de 90, de 120 ou de 240 µg par jour de testostérone. Des animaux ayant des réserves de spermatozoïdes inférieures à cinq millions se sont révélés infertiles. Il a de plus été démontré chez les rats qu'une baisse des réserves épидидymaires de spermatozoïdes, dans laquelle la testostérone a joué un rôle de médiation, n'a pas causé une augmentation des effets tératogènes observés chez les petits par rapport à ceux des rats témoins.

Tolérance locale

Des études évaluant la tolérance locale chez le rat et le lapin après l'administration d'une dose unique et de doses répétées ont montré que le gel nasal de testostérone était bien toléré. Le gel nasal de testostérone a été classé comme non irritant selon les résultats du test de tolérance par application sur la membrane chorioallantoïdienne de l'œuf de poule.

RÉFÉRENCES

1. Bhasin S, Cunningham G, Hayes F *et al.* Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536-2559.
2. Chin JP, Pennefather JN. Effect of long-term administration of testosterone enanthate on sympathetic neurotransmission to rat isolated seminal vesicles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990; 17:713-724.
3. Confarma Study Report 208040401: Study of local tolerance single application. 2004.
4. Confarma Study Report 208040402: Study of local tolerance repeated application during 2 weeks. 2004.
5. Confarma Study Report 208040403: Study of HETCAM according to the official method for the assessment of the irritation potential through application of the chorio-allantois membrane of the Hen's Egg. 2004.
6. Confarma Study Report 227120417: 3 months toxicology study 2005.
7. Engelson ES, Xavier F *et al.* Effects of megestrol acetate and testosterone on body composition in castrated male Sprague-Dawley rats. *Nutrition* 1999; 15:465-473.
8. England GC. Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 1997; 51:123-138.
9. Ewing LL, Stratton LG *et al.* Effect of testosterone polydimethyl-siloxane implants upon sperm production, libido and accessory sex organ function in rabbits. *J Reprod Fertil* 1973; 35:245-253.
10. Ewing LL, Gorski RA *et al.* Testosterone-estradiol filled polydimethylsiloxane subdermal implants: effect on fertility and masculine sexual and aggressive behavior of male rats. *Biol Reprod* 1979; 21:765-772.
11. Hemmes RB, Hubsch S *et al.* High dosage of testosterone propionate increases litter production of the genetically obese male Zucker rat (40362). *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 159:424-427.
12. IARC Monograph, Supplement 7. 1987:289.
13. IARC Monograph. Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans 1979:21.
14. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J, Chavin KD. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290(11)1500-4.

15. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005;8(2):56-58.
16. Noble RL. Sex steroids as a cause of adenocarcinoma of the dorsal prostate in Nb rats and their influence of the growth of transplants. *Oncology* 1977;34:138-141.
17. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977;37:1929-1933.
18. Pollard M, Luckert PH *et al.* Induction of prostate adenocarcinomas in lobund wistar rats by testosterone. *Prostate* 1982; 3:563-568.
19. Pollard M, Luckert PH. Promotional effects of testosterone and high fat diet on the development of autochthonous prostate cancer in rats. *Cancer Lett* 1986; 32:223-227.
20. Raynaud JP. Prostate cancer risk in testosterone treated men. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2006;102:261-266.
21. Rhoden E, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350(5):482-492.
22. Rivier C, Rivier J *et al.* Effect of a potent GnRH antagonist and testosterone propionate on mating behavior and fertility in the male rat. *Endocrinology* 1981; 108:1998-2001.
23. Robaire B, Smith S *et al.* Suppression of spermatogenesis by testosterone in adult male rats: effect on fertility, pregnancy outcome and progeny. *Biol Reprod* 1984; 31:221-230.
24. Robaire B, Smith S *et al.* Effect on pregnancy outcome of suppression of spermatogenesis by testosterone. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 438:546-548.
25. Trimel Study TBS-1-2011-03 (2013) A 90-day, randomized, dose-ranging Study, Including Potential Dose Titration, Evaluating the Efficacy and Safety of Intranasal TBS-1 in the Treatment of Male Hypogonadism With Sequential Safety Extension Periods of 90 and 180 Days.
26. Trimel Study TBS-1-2011-04 (2012) A randomized 3-way cross over study to assess the relative bioavailability, safety and tolerability of TBS-1 (4.5%) when administered to male subjects with seasonal allergic rhinitis in symptomatic, symptomatic but treated (oxymetazoline) and asymptomatic states using an environmental challenge chamber (ECC) model.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION APPROPRIÉE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

**NATESTO®
Gel nasal de testostérone 4,5 % p/p**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NATESTO** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur ce médicament. Parlez de votre trouble médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NATESTO**.

Pourquoi NATESTO est-il utilisé?

- Traitement de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes dont le corps produit trop peu ou pas du tout de testostérone.

On ne sait pas si **NATESTO** est sûr ou efficace pour le traitement des hommes qui ont un faible taux de testostérone attribuable uniquement au vieillissement.

Comment NATESTO agit-il?

NATESTO contient de la testostérone. **NATESTO** libère la testostérone dans votre sang en traversant votre muqueuse nasale. **NATESTO** aide à augmenter votre taux de testostérone jusqu'aux valeurs normales. Votre professionnel de la santé mesurera votre taux sanguin de testostérone avant et pendant votre traitement par **NATESTO**.

Quels sont les ingrédients de NATESTO?

Ingrédient médicamenteux : testostérone.

Ingrédients non médicamenteux : huile de ricin, polyoxyglycérides d'oléoyle et silice colloïdale.

Forme posologique de NATESTO :

Gel nasal, 4,5 % p/p (5,5 mg de testostérone par actionnement de la pompe).

Ne prenez pas NATESTO si vous :

- avez un cancer, confirmé ou soupçonné, de la prostate ou du sein;
- avez une allergie connue à l'un des ingrédients de **NATESTO**. Notez que la testostérone (l'ingrédient médicamenteux) dans **NATESTO** est fabriquée à partir du soja;
- êtes une femme. Les femmes enceintes et celles qui allaitent sont particulièrement à risque.

La testostérone peut être néfaste pour le bébé à naître. Une exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies congénitales.

Pour réduire la possibilité d'effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NATESTO.

Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si vous avez :

- de la difficulté à uriner à cause d'une hyperplasie (augmentation du volume) de la prostate; le risque d'hyperplasie de la prostate ou de cancer de la prostate est plus grand chez les hommes âgés;
- tout type de cancer, en particulier si le cancer s'est propagé dans les os;
- une maladie du foie, des reins ou du cœur;
- une tension artérielle élevée;
- du diabète;
- des problèmes de respiration pendant votre sommeil (apnée du sommeil);
- des troubles cardiaques ou vasculaires ou des antécédents de tels troubles (comme des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou la présence de caillots sanguins dans les poumons ou les jambes);
- des problèmes touchant le nez ou les sinus, ou une chirurgie du nez ou des sinus, présents ou antérieurs;
- subi une fracture du nez au cours des 6 derniers mois;
- une fracture ou des antécédents de fracture du nez ayant tordu la cloison intérieure du nez (déviations de la cloison nasale antérieure);
- un gonflement ou des antécédents de gonflement du revêtement interne du nez (inflammation des muqueuses du nez).

Autres mises en garde à connaître :

- Les enfants et les femmes doivent éviter tout contact avec NATESTO.
 - Chez les enfants, les signes d'une exposition à la testostérone peuvent inclure le développement sexuel imprévu, comme l'augmentation inappropriée de la taille du pénis ou du clitoris, l'apparition de poils pubiens, des érections plus fréquentes ou un comportement agressif.
 - Chez les femmes, les signes de l'exposition à la testostérone peuvent inclure des changements de pilosité du corps, l'augmentation considérable de l'acné et d'autres signes de développement de traits masculins. Tous ces changements doivent être signalés immédiatement à un médecin.
- NATESTO ne doit pas être utilisé par des enfants de moins de 18 ans. L'utilisation de NATESTO peut engendrer une croissance indésirable des os chez les enfants.
- Il existe très peu de renseignements recueillis lors des essais cliniques sur l'emploi de la testostérone chez les hommes âgés (> 65 ans) qui appuieraient l'utilisation pendant une période prolongée.

- Vous ne devez pas utiliser la testostérone pour essayer de perdre du poids et d'augmenter votre masse musculaire ni pour améliorer votre performance athlétique, car elle peut causer de graves problèmes de santé.
- Vous ne devez pas utiliser de testostérone pour traiter un dysfonctionnement sexuel ou une infertilité masculine.
- NATESTO contient de la testostérone, une substance contrôlée inscrite à l'annexe G de la *Loi sur les aliments et drogues*. Conservez NATESTO dans un endroit sûr pour le protéger. Ne partagez jamais NATESTO avec une autre personne, même si elle a les mêmes symptômes que vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, comme les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec NATESTO :

- l'insuline utilisée pour traiter le diabète;
- les corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et le gonflement touchant les articulations;
- le propranolol utilisé pour traiter les problèmes cardiaques comme la douleur à la poitrine et la tension artérielle élevée;
- les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, comme la warfarine;
- le millepertuis, un produit à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression.

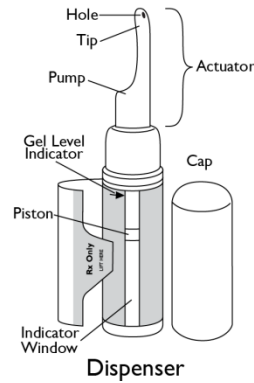
Comment appliquer NATESTO :

- Il est important que vous appliquiez NATESTO exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité de NATESTO à utiliser et le moment où il faut l'appliquer.
- NATESTO doit être appliqué dans le nez seulement. NATESTO ne doit pas être appliqué sur d'autres parties du corps telles que le scrotum, le pénis, l'abdomen, les épaules, les aisselles et le haut des bras.
- NATESTO peut être utilisé avec les décongestionnants nasaux comme l'oxymétazoline. NATESTO ne doit être utilisé avec aucun autre vaporisateur nasal.

Matériel nécessaire à l'application de NATESTO :

- un distributeur NATESTO;
- deux mouchoirs de papier propres et secs;
- une surface plane et propre, comme une table;
- un miroir.

Parties du distributeur NATESTO (voir la figure A) :



(Figure A)

Comment amorcer la pompe NATESTO :

- Avant d'utiliser NATESTO pour la première fois, vous devez amorcer la pompe.
- Tenez le distributeur NATESTO à l'envers au-dessus d'un lavabo, appuyez lentement sur la pompe puis relâchez-la, 10 fois (voir la figure B).



(Figure B)

- Jetez le gel expulsé pendant l'amorçage de la pompe en rinçant le lavabo à l'eau chaude.
- S'il y a du gel à l'extrémité de l'applicateur après l'amorçage, essuyez-le à l'aide d'un mouchoir propre et sec.
- Si vous avez du gel sur les mains, lavez-les avec de l'eau chaude et du savon.

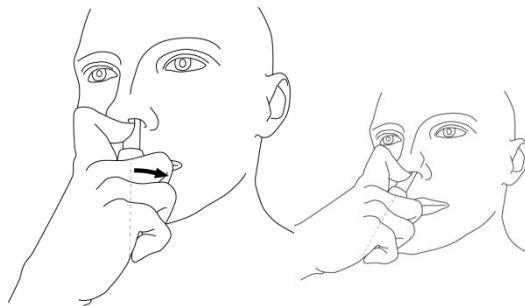
Comment appliquer NATESTO :

- Mouchez-vous.
- Enlever le capuchon du distributeur.
- En vous regardant dans le miroir, placez l'index droit sur la pompe de l'applicateur NATESTO et insérez délicatement l'extrémité de l'applicateur dans la narine gauche jusqu'à ce que votre index touche la partie inférieure de votre nez (voir la figure C).



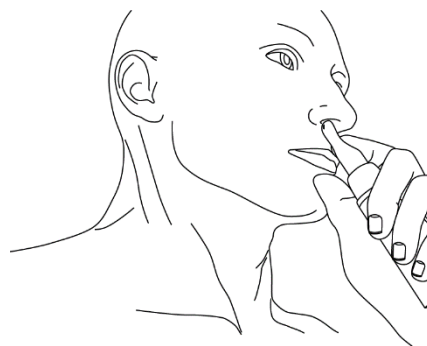
(Figure C)

- Inclinez légèrement l'applicateur afin que l'ouverture touche la paroi interne de votre narine, de façon à appliquer le gel au bon endroit (voir la figure D).



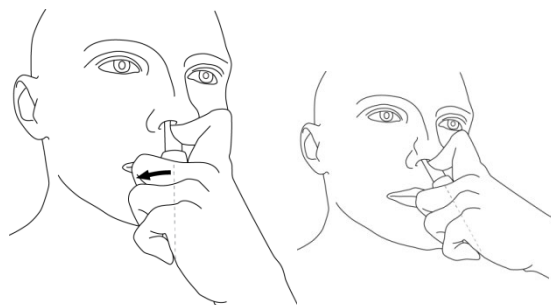
(Figure D)

- En gardant l'applicateur dans cette position, poussez lentement sur la pompe jusqu'au bout.
- Retirez l'applicateur de votre nez en essuyant l'extrémité le long de la paroi interne de votre narine pour vous assurer que tout le gel reste bien dans votre nez.
- En vous regardant dans le miroir, placez l'index gauche sur la pompe de l'applicateur NATESTO et insérez délicatement l'extrémité de l'applicateur dans la narine droite jusqu'à ce que votre index touche la partie inférieure de votre nez (voir la figure E).



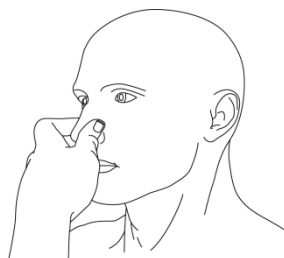
(Figure E)

- Inclinez légèrement l'applicateur afin que l'ouverture touche la paroi interne de votre narine, de façon à appliquer le gel au bon endroit (voir la figure F).



(Figure F)

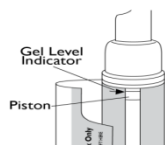
- En gardant l'applicateur dans cette position, poussez lentement sur la pompe jusqu'au bout.
- Retirez l'applicateur de votre nez en essuyant l'extrémité le long de la paroi interne de votre narine pour vous assurer que tout le gel reste bien dans votre nez.
- Nettoyez l'extrémité de l'applicateur avec un mouchoir propre et sec.
- Remettez le capuchon.
- Pressez vos narines ensemble au milieu de votre nez, juste sous la racine, et frottez-les légèrement l'une contre l'autre (voir la figure G).
- Évitez de vous moucher et de renifler dans l'heure qui suit l'application de NATESTO.
- Évitez de vous coucher pendant 1 heure pour empêcher le gel de s'égoutter de la fosse nasale.



(Figure G)

Remplacement du distributeur NATESTO :

Remplacez votre distributeur NATESTO lorsque le dessus du piston atteint la flèche située en haut de l'étiquette intérieure. Pour révéler l'étiquette intérieure, déroulez le rabat extérieur entourant le contenant (voir la figure H).



(Figure H)

Posologie chez l'adulte :

La posologie initiale recommandée est de deux doses (1 dose = 1 actionnement par narine) par jour, soit un total de 22 mg. Chaque actionnement fournit 5,5 mg de testostérone.

La posologie initiale peut être augmentée par votre professionnel de la santé jusqu'à 33 mg/jour à administrer en trois doses (1 dose = 1 actionnement par narine).

Les doses doivent être appliquées à au moins 6 heures d'intervalle. La dose du soir doit être prise au moins 1 heure avant le coucher.

Dose quotidienne prescrite	Chaque dose correspond à un actionnement par narine
22 mg	Appliquez NATESTO dans chaque narine une fois le matin et une fois le soir, à la même heure chaque jour.
33 mg	Appliquez NATESTO dans chaque narine une fois le matin, une fois l'après-midi et une fois le soir, à la même heure chaque jour.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de NATESTO, appelez immédiatement votre professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous avez oublié une dose de NATESTO, il est inutile d'appliquer une dose pour compenser votre oubli. Sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires possibles de NATESTO?

En prenant NATESTO, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- acné;
- goût métallique et/ou désagréable dans la bouche;
- toux;
- douleur musculaire;
- troubles du sommeil dus à des problèmes respiratoires;
- perte de cheveux et calvitie;
- gain de poids;
- maux de tête, étourdissements;
- baisse du nombre de spermatozoïdes;

- problèmes touchant le nez :
 - odeur anormale ou désagréable;
 - écoulement nasal constant, congestion, éternuement;
 - saignement de nez;
 - gêne nasale, formation de croûtes, sécheresse.

NATESTO peut augmenter le risque de cancer de la prostate. Votre professionnel de la santé devra examiner votre prostate avant que vous ne commenciez à prendre NATESTO et régulièrement durant votre traitement.

NATESTO peut entraîner l'obtention de résultats anormaux aux analyses de sang, y compris une augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS). Votre professionnel de la santé décidera du moment approprié pour effectuer les analyses de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et directives			
Symptôme/effet secondaire	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENT Augmentation du volume de la prostate (hyperplasie bénigne de la prostate) : troubles urinaires, par exemple changement de fréquence/couleur, écoulement goutte à goutte, douleur ou effort lors de l'émission d'urine, jet faible, émission de petites quantités d'urine		✓	
Gynécomastie : grossissement des seins ou douleur aux seins		✓	
PEU FRÉQUENT Œdème : gonflement des chevilles et des jambes		✓	
Priapisme : érections non désirées trop fréquentes ou trop persistantes		✓	
Troubles du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	

Effets secondaires graves et directives			
Symptôme/effet secondaire	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rythme cardiaque anormal : battements cardiaques rapides ou irréguliers		✓	
Tension artérielle élevée : maux de tête, essoufflement, troubles de la vision		✓	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Changement de l'humeur : humeur triste (dépression), agressivité, colère, hostilité		✓	
Caillot de sang dans un poumon : douleur aiguë à la poitrine, toux accompagnée de crachat de sang, essoufflement			✓
Caillot de sang dans une jambe : douleur, rougeur, enflure et sensibilité au toucher de la jambe			✓
Crise cardiaque : douleur écrasante dans la poitrine, sensation d'oppression, de compression ou de serrement, douleur au bras, à la mâchoire ou dans le dos, difficulté à respirer, anxiété, sueurs			✓
Accident vasculaire cérébral : apparition brutale d'un violent mal de tête, vomissement, étourdissement, évanouissement, troubles de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné dans ce feuillet ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave et inattendu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne à **MedEffet** (www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9Des étiquettes d'adresse préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site de **MedEffet**.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez NATESTO à température ambiante (de 15 à 30 °C). Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.

Pour en savoir davantage au sujet de NATESTO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la version intégrale de la monographie du produit qui a été rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les renseignements pour le patient contenus dans ce feuillet. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de **Santé Canada** ou celui du fabricant www.aceruspharma.com, ou en vous adressant à Acerus Pharmaceuticals Corporation par téléphone au 1-844-850-1642 ou par courriel à l'adresse AcerusPV@innomar-strategies.com.

Natesto[®] est une marque déposée d'Acerus Pharmaceuticals Corporation.

Ce feuillet a été préparé par Acerus Pharmaceuticals Corporation.

Dernière révision : 4 avril 2019