



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2018

testostérone (undécanoate de)

PANTESTONE 40 mg, capsule molle

B/60 (CIP : 34009 377 648 0 3)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	G03BA03 (androgènes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 24 décembre 1984
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie ou en gynécologie. Renouvellement non restreint
Classification ATC	G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G0305 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03B Androgènes G03BA Dérivés du 3-oxoandrostène chlorure de sodium G03BA 03 testostérone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2013.

Dans son avis de réinscription du 4 septembre 2013, la Commission a considéré que le SMR de PANTESTONE restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2010 au 31 décembre 2015).

► Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission. Elles concernent notamment les rubriques « posologie », « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » (cf. annexe). Il est fait état de troubles de la coagulation : « La testostérone doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de thrombophilie car des événements thromboemboliques ont été rapportés chez ces patients sous traitement par testostérone, lors d'études et de suivi post-commercialisation. »

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2018), PANTESTONE n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge de l'hypogonadisme masculin ont été prises en compte^{1,2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 4 septembre 2013, la place de PANTESTONE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 4 septembre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'hypogonadisme masculin (hypo- ou hypergonadotrophique) est défini par un déficit en testostérone pouvant se traduire par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile, troubles de l'humeur, ostéopénie pouvant évoluer vers une ostéoporose fracturaire, ...) altérant la qualité de vie et pouvant être à l'origine d'un handicap.

► PANTESTONE est un traitement hormonal substitutif à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

¹ G.R. Dohle (Chair) SA, C. Bettocchi, T.H. Jones et al. EAU Guidelines on Male Hypogonadism. 2016; <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2016-1.pdf>

² Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. The Aging Male. 2015;18(1):5-15.

- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention dans le traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PANTESTONE reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Modifications apportées par le RCP du 05/11/2015

Modifications apportées par le RCP du 27/01/2017

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
PANTESTONE 40 mg, capsule molle	PANTESTONE 40 mg, capsule molle
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Undécanoate de testostérone.....40 mg Pour une capsule molle Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Undécanoate de testostérone.....40 mg Pour une capsule molle Excipient(s) à effet notoire : huile de ricin, colorant jaune orangé (E110). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
Capsule molle. Capsules molles ovales et brillantes, transparentes et de couleur orange, codées « ORG DV3 » en blanc et contenant un liquide huileux jaune.	Capsule molle. Capsules molles ovales et brillantes, transparentes et de couleur orange, codées « ORG DV3 » en blanc et contenant un liquide huileux jaune.
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (voir rubrique 4.4).	Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (voir rubrique 4.4).

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
4.2 Posologie et mode d'administration PANTESTONE doit être pris au cours du repas pour favoriser l'absorption. Les capsules doivent être avalées sans être croquées avec, si besoin, de l'eau ou une autre boisson. La posologie sera répartie également entre le matin et le soir. En cas de nombre impair de capsules, la dose la plus forte sera prise le matin. La posologie est à adapter par le médecin suivant la sévérité des symptômes, les concentrations plasmatiques de testostérone, et la réponse individuelle de chaque patient. En général, la posologie est de 3 à 4 capsules par jour pendant 2 à 3 semaines, puis de 1 à 3 capsules par jour suivant le résultat obtenu en début de traitement. Les concentrations plasmatiques de testostérone devront être mesurées en début de traitement et pendant le suivi du patient.	4.2 Posologie et mode d'administration Posologie En général, la posologie est de 3 à 4 capsules par jour pendant 2 à 3 semaines. Puis la posologie (1 à 3 capsules par jour) doit être adaptée en fonction de l'effet obtenu au cours des premières semaines de traitement. Les concentrations plasmatiques de testostérone devront être mesurées en début de traitement et pendant le suivi du patient. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité n'ont pas été suffisamment étudiées chez les enfants et les adolescents. Mode d'administration PANTESTONE doit être pris au cours du repas pour favoriser l'absorption. Les capsules doivent être avalées sans être croquées avec, si besoin, de l'eau ou une autre boisson. La posologie sera répartie également entre le matin et le soir. En cas de nombre impair de capsules, la dose la plus forte sera prise le matin. La posologie est à adapter par le médecin suivant la sévérité des symptômes, les concentrations plasmatiques de testostérone, et la réponse individuelle de chaque patient. En général, la posologie est de 3 à 4 capsules par jour pendant 2 à 3 semaines, puis de 1 à 3 capsules par jour suivant le résultat obtenu en début de traitement. Les concentrations plasmatiques de testostérone devront être mesurées en début de traitement et pendant le suivi du patient.
4.3 Contre-indication - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Cancer du sein masculin suspecté ou confirmé. - Adénome prostatique suspecté ou confirmé.	4.3 Contre-indications - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Cancer du sein masculin suspecté ou confirmé-Présence ou antécédent de cancer de la prostate ou de cancer du sein.

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
• Cancer prostatique suspecté ou confirmé. • Présence ou antécédent de tumeur hépatique. • En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'huile de ricin.	• Adénome prostatique suspecté ou confirmé. • Cancer prostatique suspecté ou confirmé. • Présence ou antécédent de tumeur hépatique. • En cas d'occlusion intestinale en raison de la présence d'huile de ricin.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Comme tous les autres traitements à base de testostérone, PANTESTONE ne doit être utilisé que si un hypogonadisme (hypo- ou hypergonadotrophique) a été démontré et si les autres étiologies, pouvant être à l'origine de la symptomatologie, ont été exclues avant de démarrer le traitement. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie. Actuellement il n'existe pas de consensus quant aux valeurs normales de testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, il devrait être pris en compte que les valeurs physiologiques de testostéronémie diminuent avec l'âge. En raison de la variabilité des résultats entre les différents laboratoires, tous les dosages doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné. Comme tous les autres traitements à base de testostérone, PANTESTONE n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine. Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate. Avant d'instaurer un traitement à base de testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écartier tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être effectuée selon les méthodes recommandées (toucher rectal et mesure du PSA,	Comme tous les autres traitements à base de testostérone, PANTESTONE n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine. Comme tous les autres traitements à base de testostérone, PANTESTONE ne doit être utilisé que si un hypogonadisme (hypo- ou hypergonadotrophique) a été démontré et si les autres étiologies, pouvant être à l'origine de la symptomatologie, ont été exclues avant de démarrer le traitement. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie. Actuellement il n'existe pas de consensus quant aux valeurs normales de testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, il devrait être pris en compte que les valeurs physiologiques de testostéronémie diminuent avec l'âge. En raison de la variabilité des résultats entre les différents laboratoires, tous les dosages doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné. Comme tous les autres traitements à base de testostérone, PANTESTONE n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine. Avant d'instaurer un traitement à base de testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écartier tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être effectuée selon les méthodes recommandées (toucher rectal et mesure du PSA, antigène spécifique de la prostate) au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par testostérone. Chez les sujets hypogonadiques de plus de 40 ans et chez les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux), une

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
antigène spécifique de la prostate) au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par testostérone. Chez les sujets hypogonadiques de plus de 40 ans et chez les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux), une surveillance régulière est recommandée tous les 3 mois pendant la première année puis tous les ans ensuite. En plus du suivi de la testostéronémie, chez les patients suivant un traitement androgénique à long terme, les paramètres biologiques suivants devront être contrôlés régulièrement : hémoglobine, hématocrite (pour détecter une polyglobulie), lipides, paramètres de la fonction hépatique. Comme tous les autres traitements à base de testostérone, PANTESTONE doit être utilisé avec prudence : - Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune étude d'efficacité et de tolérance de ce médicament n'a été réalisée chez ces patients. - Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, ou d'une pathologie cardiaque ischémique, le traitement par testostérone pourrait entraîner une complication sévère caractérisée par un œdème, accompagné ou non d'une insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté immédiatement. - Chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie et	surveillance régulière est recommandée tous les 3 mois pendant la première année puis tous les ans ensuite. En plus du suivi de la testostéronémie, chez les patients suivant un traitement androgénique à long terme, les paramètres biologiques suivants devront être contrôlés régulièrement : hémoglobine, hématocrite (pour détecter une polyglobulie), lipides, paramètres de la fonction hépatique. Les taux de testostérone doivent être contrôlés avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique. Chez les patients recevant un traitement androgénique au long cours, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine, hématocrite, fonction hépatique et bilan lipidique. Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate. Par conséquent, un suivi des patients traités par PANTESTONE doit être mis en place, avant d'instaurer le traitement, tous les 3 mois pendant la première année et tous les ans ensuite, avec les examens suivants : - toucher rectal et dosage de la PSA, afin d'exclure tout risque de cancer de la prostate (voir rubrique 4.3), - hématocrite et hémoglobinémie, afin d'exclure une polyglobulie. Comme tous les autres traitements à base de testostérone, PANTESTONE doit être utilisé avec prudence : - Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune étude d'efficacité et de tolérance de ce médicament n'a été réalisée chez ces patients. - Chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie lié à des métastases osseuses. Chez ces patients, un suivi régulier de la calcémie est recommandé. - Chez les patients atteints souffrant d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère, ou d'une pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la testostérone pourrait entraîner une des

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
d'hypercalciurie lié à des métastases osseuses. Chez ces patients, un suivi régulier de la calcémie est recommandé. - Chez les sujets hypertendus, la testostérone pouvant provoquer une élévation de la pression artérielle. - Chez les patients souffrant d'épilepsie ou de migraines, ces troubles pouvant s'aggraver. Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez des patients traités par androgènes et ayant obtenu des taux plasmatiques de testostérone normaux sous traitement. Le traitement par testostérone de sujets hypogonadiques peut augmenter les risques d'apnée du sommeil, notamment chez les sujets ayant des facteurs de risque tels qu'une obésité ou une pathologie respiratoire chronique.	complications sévères caractérisées par un œdème, accompagné ou non avec ou sans d'une insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être arrêté interrompu immédiatement. Chez les sujets hypertendus, la testostérone pouvant provoquer une élévation de la pression artérielle. Chez les patients souffrant d'épilepsie ou de migraines, ces troubles pouvant s'aggraver. - Les patients ayant eu un infarctus du myocarde, présentant une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique, ou souffrant d'épilepsie ou de migraine doivent être surveillés du fait du risque d'aggravation ou de récurrence. La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, PANTESTONE doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension. Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez des patients traités par androgènes et ayant obtenu des taux plasmatiques de testostérone normaux sous traitement. Les androgènes en général et PANTESTONE en particulier peuvent améliorer la tolérance au glucose et l'action anticoagulante (voir rubrique 4.5). Troubles de la coagulation La testostérone doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de thrombophilie car des événements thromboemboliques ont été rapportés chez ces patients sous traitement par testostérone, lors d'études et de suivi post-commercialisation. Le traitement par testostérone de sujets hypogonadiques peut augmenter les risques d'apnée du sommeil, notamment chez les sujets ayant des facteurs de risque tels qu'une obésité ou une pathologie respiratoire chronique. Les données sont insuffisantes pour qu'il existe une recommandation relative à la sécurité des traitements à base d'esters de testostérone pour les hommes souffrant d'apnée du sommeil. Une évaluation clinique approfondie ainsi que des précautions doivent être prises chez les patients présentant des facteurs de risque tels qu'une obésité ou une maladie pulmonaire chronique. Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner de concentrations plasmatiques d'androgènes trop élevées et nécessiter une adaptation posologique. L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (testostérone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles anti-dopage. PANTESTONE ne doit pas être utilisé chez la femme en raison de possibles effets virilisants. Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée). Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.	prolongées ou fréquentes peuvent témoigner de concentrations plasmatiques d'androgènes trop élevées et nécessiter une adaptation posologique. Si des effets indésirables associés à l'androgène apparaissent, le traitement par PANTESTONE doit être arrêté et/ou repris à une posologie plus faible. PANTESTONE ne doit pas être utilisé chez la femme en raison de possibles effets virilisants. Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée). Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques. L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (testostérone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles anti-dopage. <u>Population pédiatrique</u> Chez les enfants pré-pubères, la croissance et le développement sexuel doivent être surveillés car les androgènes en général, et PANTESTONE en particulier, à fortes doses peuvent accélérer la soudure des cartilages épiphysaires et la maturation sexuelle. <u>Patients âgés</u> L'expérience disponible concernant la sécurité et l'efficacité de PANTESTONE utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> Anticoagulants oraux	<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> Anticoagulants oraux

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
Variation de l'effet coagulant, par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation, avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt.	Variation de l'effet coagulant, par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation, avec tendance à l'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'androgène et 8 jours après son arrêt. + Inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques Les inducteurs enzymatiques peuvent diminuer les taux de testostérone et par conséquent son efficacité par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Par contre, les inhibiteurs enzymatiques peuvent augmenter les taux de testostérone. Un ajustement de la posologie de PANTESTONE peut donc être nécessaire. Une surveillance clinique et biologique doit être mise en place pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur ou inhibiteur. Les androgènes peuvent améliorer la tolérance au glucose et diminuer les besoins en insuline ou en d'autres médicaments antidiabétiques (voir rubrique 4.4). + Antivitamines K Augmentation du risque hémorragique par effet direct sur la coagulation et/ou les systèmes fibrinolytiques. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par l'androgène et après son arrêt. PANTESTONE doit être pris au cours d'un repas pour favoriser l'absorption (voir rubriques 4.2 et 5.2). L'administration concomitante de testostérone et d'adrénocorticotropine (ACTH) ou de corticostéroïdes peut augmenter le risque de formation d'un œdème. Ainsi, ces principes actifs doivent être administrés avec précautions, particulièrement chez les patients présentant une maladie cardiaque ou hépatique ou chez les patients ayant des prédispositions aux œdèmes. Interactions avec les tests de laboratoire : Les androgènes peuvent diminuer les taux de globulines liés à la thyroxine entraînant une diminution des taux sériques en T4 totale et une augmentation de l'incorporation par la résine de T3 et T4. Cependant, les taux d'hormone thyroïdienne libre restent inchangés et aucun dysfonctionnement thyroïdien n'a été mis en évidence cliniquement.

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
4.6 Grossesse et allaitement	4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
Sans objet.	Sans objet. PANTESTONE n'est pas indiqué chez la femme. Grossesse Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de PANTESTONE chez les femmes enceintes. Au vu du risque de masculinisation du fœtus, PANTESTONE ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse. Le traitement par PANTESTONE doit être arrêté en cas de survenue d'une grossesse. Allaitement Il n'existe pas de donnée concernant l'utilisation de PANTESTONE au cours de l'allaitement. Ainsi, PANTESTONE ne doit pas être utilisé au cours de l'allaitement. Fertilité Chez les hommes, un traitement par androgènes peut entraîner des troubles de la fertilité, en réduisant la formation de sperme de manière réversible (voir section 4.8).
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Sans objet.	Sans objet. Aucun effet sur la vigilance et la concentration n'a été observé à ce jour.
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
Dans les essais cliniques effectués avec PANTESTONE (n = 237), des arthralgies et des douleurs dorsales ont été plus fréquemment observées chez les sujets traités par PANTESTONE que chez les sujets sous placebo.	Dans les essais cliniques effectués avec PANTESTONE (n = 237), des arthralgies et des douleurs dorsales ont été plus fréquemment observées chez les sujets traités par PANTESTONE que chez les sujets sous placebo.

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP		PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel		
Les effets indésirables suivants ont été décrits dans la littérature avec des préparations contenant de la testostérone :		Les effets indésirables suivants ont été décrits dans la littérature avec des préparations contenant de la testostérone : associés aux androgènes en général. Les termes MedDRA les plus appropriés pour décrire un type d'effet indésirable ont été retenus.		
		Tous les événements indésirables sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquences : fréquent (≥ 1/100 à <1/10) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).		
Système de l'organisme		Effets indésirables en terme MedDRA		
		Classe de Ssystèmes de l'organisme d'organes	Effets indésirables Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rares cas de polycytémie (érythrocytose)	Affections hématologiques et du système lymphatique	Polyglobulie	Rares cas de polycytémie (érythrocytose)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids, modifications au niveau des électrolytes (rétention de sodium, de chlore, de potassium, de calcium, de phosphates inorganiques et d'eau) lors de traitement à forte dose et/ou prolongé	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, modifications au niveau des électrolytes (rétention de sodium, de chlore, de potassium, de calcium, de phosphates inorganiques et d'eau) lors de traitement à forte dose et/ou prolongé.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Crampes musculaires, myalgies, arthralgies	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Crampes musculaires, myalgies, arthralgies
Affections du système nerveux	Nervosité, agressivité, dépression	Affections du système nerveux		Nervosité, agressivité, dépression, changement d'humeur.
		Affections vasculaires		Hypertension.
		Affections gastro-intestinales		Nausées.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Apnée du sommeil	Affections respiratoires, thoraciques et		Apnée du sommeil

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP		PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel		
Affections hépatobiliaires	Très rares cas d'ictères et de perturbations des tests de la fonction hépatique	médiastinales		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Diverses réactions cutanées peuvent survenir telles que: acné, séborrhée et alopecie, prurit	Affections hépatobiliaires		Très rares cas d'ictères et de perturbations des tests de la fonction hépatique.
Affections des organes de la reproduction et du sein	Altérations de la libido; gynécomastie; Augmentation de la fréquence des érections; Un traitement par de fortes doses de préparations à base de testostérone interrompt ou réduit fréquemment et de manière réversible la spermatogenèse, ce qui se traduit par une réduction de la taille des testicules; Un traitement substitutif à la testostérone lors d'hypogonadisme peut, dans de rares cas, induire des érections persistantes et douloureuses (priapisme), des anomalies de la prostate, un cancer de la prostate*, une obstruction des voies urinaires.	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Diverses réactions cutanées peuvent survenir telles que: acné, séborrhée et alopecie, prurit.
		Affections des organes de la reproduction et du sein		Altérations de la libido; gynécomastie; Augmentation de la fréquence des érections; Un traitement par de fortes doses de préparations à base de testostérone interrompt ou réduit fréquemment et de manière réversible la spermatogenèse, ce qui se traduit par une réduction de la taille des testicules; et une oligospermie. Un traitement substitutif à la testostérone lors d'hypogonadisme peut, dans de rares cas, induire des érections persistantes et douloureuses (priapisme), des anomalies de la prostate ¹ , un cancer de la prostate ² , une obstruction des voies

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP		PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	L'administration à fortes doses ou à long terme de testostérone peut occasionnellement augmenter la fréquence de rétention d'eau et d'œdèmes; des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		urinaires. L'administration à fortes doses ou à long terme de testostérone peut occasionnellement augmenter la fréquence de rétention d'eau et d'œdèmes; des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir.
Investigations	Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)	Investigations	Augmentation de l'hématocrite, augmentation de la numération des globules rouges, augmentation du taux d'hémoglobine.	Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Paramètres de la fonction hépatique anormaux, lipides anormaux ³ .
*Les données relatives au risque de cancer de la prostate associé à un traitement par la testostérone ne permettent pas de conclure à une relation de causalité. Les autres effets indésirables connus, bien que rares, associés à des posologies excessives de testostérone incluent les néoplasmes hépatiques.		*Les données relatives au risque de cancer de la prostate associé à un traitement par la testostérone ne permettent pas de conclure à une relation de causalité. ¹ Croissance prostatique (pour atteindre la taille d'une gonade normale) ² Progression d'un cancer prostatique infraclinique ³ Diminution du taux sérique de LDL-c, HDL-c et triglycérides Les autres effets indésirables connus, bien que rares, associés à des posologies excessives de testostérone incluent les néoplasmes hépatiques. Population pédiatrique Les effets indésirables suivants ont été décrits chez les garçons pré-pubères utilisant des androgènes (voir rubrique 4.4) : développement sexuel précoce, érections plus fréquentes, développement du pénis, soudure prématurée des cartilages épiphysaires. Déclaration des effets indésirables suspectés		

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
	La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr .
4.9 Surdosage	4.9 Surdosage
Sans objet.	Sans objet. La toxicité aiguë de la testostérone est faible. Un surdosage de PANTESTONE peut entraîner des troubles gastro-intestinaux du fait de la présence d'huile de ricin, le traitement consiste en un traitement symptomatique.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : ANDROGENES, code ATC : G03BA03. • Activité androgénique (développement des caractères sexuels primaires et secondaires). • Activité protéo-anabolisante (hypertrophie musculaire et croissance de la matrice osseuse). Chez les sujets atteints d'hypogonadisme : normalisation de la réponse de l'hypophyse à la stimulation LR-RH.	Classe pharmacothérapeutique : ANDROGENES, code ATC : G03BA03. • Activité androgénique (développement des caractères sexuels primaires et secondaires). • Activité protéo-anabolisante (hypertrophie musculaire et croissance de la matrice osseuse). Chez les sujets atteints d'hypogonadisme : normalisation de la réponse de l'hypophyse à la stimulation LR-RH.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	5.2 Propriétés pharmacocinétiques
L'absorption est facilitée en présence de lipides (quantité optimale 20 grammes).	Absorption L'absorption est facilitée en présence de lipides (quantité optimale 20 grammes).

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
PANTESTONE doit être pris au cours du repas pour favoriser l'absorption. PANTESTONE, administré par voie orale est rapidement absorbé avec des lipides au niveau de l'intestin par voie lymphatique avant de passer dans la circulation périphérique. La voie lymphatique évite l'inactivation par le foie. PANTESTONE est partiellement métabolisé dans l'intestin et hydrolysé en testostérone dans la circulation périphérique. Les dosages hormonaux ont objectivé un retour à la normale des taux de base de la testostérone, de la dihydrotestostérone, de l'androstènedione en 9 semaines. Les concentrations plasmatiques accrues des androgènes dans le plasma témoignent de cette absorption. Le pic plasmatique se situe environ 4 à 5 heures après l'ingestion. Il n'y a ni accumulation, ni rétention. L'excrétion se fait soit dans l'urine, soit dans les fèces sous forme des métabolites bien connus de la testostérone. La linéarité a été démontrée pour des doses allant de 2 fois 20 mg à 2 fois 80 mg par jour (4 capsules par jour en 2 prises).	PANTESTONE doit être pris au cours du repas pour favoriser l'absorption. Distribution PANTESTONE, administré par voie orale est rapidement absorbé avec des lipides au niveau de l'intestin par voie lymphatique avant de passer dans la circulation périphérique. La voie lymphatique évite l'inactivation par le foie. Biotransformation PANTESTONE est partiellement métabolisé dans l'intestin et hydrolysé en testostérone dans la circulation périphérique. Les dosages hormonaux ont objectivé un retour à la normale des taux de base de la testostérone, de la dihydrotestostérone, de l'androstènedione en 9 semaines. Les concentrations plasmatiques accrues des androgènes dans le plasma témoignent de cette absorption. Le pic plasmatique se situe environ 4 à 5 heures après l'ingestion. Il n'y a ni accumulation, ni rétention. Élimination L'excrétion se fait soit dans l'urine, soit dans les fèces sous forme des métabolites bien connus de la testostérone. Linéarité/non-linéarité La linéarité a été démontrée pour des doses allant de 2 fois 20 mg à 2 fois 80 mg par jour (4 capsules par jour en 2 prises).
5.3 Données de sécurité préclinique	5.3 Données de sécurité préclinique
Sans objet.	Sans objet.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
Monolaurate de propylène glycol (E477), huile de ricin <u>Enveloppe de la capsule</u> : glycérol, colorant jaune orangé (E110), gélatine, opacode WB White* *Composition de l'Opacode WB White : éthanol, acétate d'éthyle, propylène glycol (E1520), dioxyde de titane (E171), acétate phtalate de polyvinyle, eau purifiée, alcool isopropylique, macrogol, hydroxyde d'ammonium.	<u>Contenu de la capsule</u> Monolaurate de propylène glycol (E477), huile de ricin <u>Enveloppe de la capsule</u> : glycérol, colorant jaune orangé (E110), gélatine, <u>Encre d'impression</u> : opacode WB White* *Composition de l'Opacode WB White : éthanol, acétate d'éthyle, propylène glycol (E1520), dioxyde de titane (E171), acétate phtalate de polyvinyle, eau purifiée, alcool isopropylique, macrogol, hydroxyde d'ammonium.
6.2 Incompatibilités	6.2 Incompatibilités
Sans objet.	Sans objet.
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
3 ans.	3 ans.
6.4 Précautions particulières de conservation	6.4 Précautions particulières de conservation
A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.	A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

PANTESTONE 40 mg, capsule molle - Ancien RCP	PANTESTONE 40 mg, capsule molle - RCP actuel
Capsules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) enveloppées dans un sachet aluminium; boîtes de 30, 60 ou 90.	Capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) enveloppées dans un sachet aluminium; bb Boîtes de 30, 60 ou 90.
6.6 Précautions particulières d'élimination	6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation
Pas d'exigences particulières.	Pas d'exigences particulières.