

耐他妥 鼻內凝膠劑

NATESTO

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 027756 號

產品資訊摘要

給藥途徑	劑型 / 劑量	臨床上重要之非藥物成分
鼻腔內給予	鼻用凝膠 / 4.5% w/w	蓖麻油 如需完整清單，請見「劑型、成分與包裝」一節。

適應症和臨床用途

適合在成年男性中作為睪固酮補充療法，經臨床徵象及實驗室檢驗確認因睪固酮缺乏之男性生殖腺功能不足症(hypogonadism)的替代治療。

如未證實睪固酮不足，且尚未排除症狀的其他成因，NATESTO 不得用於治療指向性腺功能低下的非特異性症狀。睪固酮不足應利用臨床特徵明確證實，並以生物化學分析法確認，然後才開始施行任何補充睪固酮的治療，包括 NATESTO 治療。基於實驗室檢驗值的變異性，睪固酮的所有測量應於同一間實驗室執行。

老年人(> 65 歲)：

目前支持在老年族群中使用 NATESTO 的臨床試驗資料仍相當有限(參閱**警語和注意事項**及**臨床試驗**)。

兒童(< 18 歲)：

NATESTO 由於尚未確立在< 18 歲兒童中的安全性和療效，因此不適用於此一病患族群(參閱**警語和注意事項 - 特殊族群**)。

禁忌症

- NATESTO 不得用於對此藥或劑型中任何成分或容器中任何組成物質(包含睪固酮，因為此成份係透過化學方法由大豆合成而得)過敏的患者。如需完整清單，請參閱產品專論的「劑型、成分與包裝」一節。
- NATESTO 禁用於患有乳癌或已知或疑似患有攝護腺癌的男性(參閱**警語和注意事項**)。
- NATESTO 無用於女性的適應症。
- NATESTO 禁用於懷孕中或可能受孕或正在哺餵母乳的女性。NATESTO 用於孕婦時可能對胎兒有害。NATESTO 可能在哺乳中嬰兒引起嚴重不良反應。

胎兒或哺乳中嬰兒暴露於雄性素中，可能引起程度不一的雄性化。如果孕婦暴露於 NATESTO 中，應了解其可能對胎兒造成的危害(參閱**特殊族群 - 懷孕和哺乳中女性**)。

警語和注意事項

一般

鼻部不良反應，以及長期使用時鼻部安全的有限資訊：

在 NATESTO 的臨床試驗經驗中曾通報鼻部不良反應，包括鼻咽炎、流鼻水、流鼻血、鼻部不適及鼻黏膜結痂。除了一例(上呼吸道感染的單一案例)外，所有鼻部不良反應在嚴重度上都通報為輕度或中度；不過關於鼻部安全，目前僅有來自有限數量受試者的長期臨床試驗資料 [參閱**不良反應**]。若發生鼻部不良反應，應指示患者向其專業醫護人員通報任何鼻部症狀或徵象。在此情況下，專業醫護人員應決定是否適合作進一步評估(如會診耳鼻喉科)或停用 NATESTO。

用於慢性鼻部病症和鼻部解剖構造變異患者：

由於缺乏安全性或療效方面的臨床資料，因此 NATESTO 不建議用於下列患者：

- 有鼻部疾患的病史；
- 有鼻部或鼻竇手術的病史；
- 有過去 6 個月內發生鼻部骨折或導致前鼻中隔彎曲之鼻部骨折的病史；
- 患有黏膜發炎疾患(如修格蘭氏症候群)；以及
- 患有鼻竇疾病。

臨床試驗中將 NATESTO 用於老年男性(> 65 歲)的相關資料非常有限，無法佐證長期使用的療效和安全性。對攝護腺和心血管事件發生率以及患者重要結果的影響，目前仍不明。

NATESTO 不得用於改善身體組成、骨頭和肌肉量、提高淨體重(lean body mass)和降低總脂肪量。此用途的療效和安全性尚未獲得確立。有可能發生嚴重的長期不利健康問題。

尚無研究證明 NATESTO 用於增強運動表現時具有安全性和有效性。由於有引起嚴重不良健康效應的風險，此藥不得用於這類用途。

如未確定有睪固酮不足，不可以睪固酮補充療法治療性功能障礙。

睪固酮補充療法並非男性不孕的治療。

致癌性和致突變性

攝護腺：

雄性素可加速亞臨床攝護腺癌和良性攝護腺增生(benign prostatic hyperplasia，BPH)的惡化。在正接受睪固酮補充療法的男性中，密切且定期的攝護腺監測應遵照現行適用於生殖腺正常(eugonadal)男性的實務做法進行。在開始補充睪固酮之前，應先找出具有風險的患者(帶有臨床和家族因子者)，且所有患者都必須接受詳細檢查，以偵測既有的攝護腺癌。

接受雄性素治療的老年患者，可能有較高的風險罹患攝護腺增生和攝護腺癌(參閱**特殊族群 - 老年人**)。

乳房：

使用長期雄性素療法的患者，可能有較高的風險罹患乳癌。針對接受睪固酮補充療法的男性，應進行密切且定期的乳房監測。

心血管

睪固酮可能使血壓升高，因此在高血壓患者身上應謹慎使用。

雄性素(包含 NATESTO 在內)可能促進鈉和水分的滯留。在原本即患有心臟、腎臟或肝臟疾病的患者中，不論是否合併鬱血性心臟衰竭，水腫都可能是一項嚴重併發症。除了停用此藥外，還可能需要施行利尿劑的治療。

部分上市後回溯性研究似乎暗示在施行睪固酮療法時，嚴重心血管事件(例如心肌梗塞、中風或心臟衰竭以及包含深層靜脈血栓和肺栓塞在內的靜脈血栓栓塞事件)的發生風險較高。在開始施行睪固酮療法前，應評估患者有無任何心血管風險因子(例如既有的缺血性心臟病)，或心血管事件(例如心肌梗塞、中風或心臟衰竭)的過往病史。由於長期安全性數據資料不足，在施行睪固酮療法期間，應同時密切監測患者是否遭遇可能的嚴重心血管事件。若懷疑發生上述任一項嚴重不良事件，應停止 NATESTO 的治療並開始實施適當的評估和處置。

內分泌和代謝

研究顯示雄性素會影響葡萄糖耐受性檢測。針對糖尿病患者應予以密切追蹤，並據此調整胰島素或口服降血糖藥物的劑量(參閱**藥物間交互作用**)。

高鈣尿症/高血鈣(由惡性腫瘤造成)可能因雄性素治療而加劇。在有高血鈣(及相伴之高鈣尿症)風險的癌症患者中，雄性素(包含 NATESTO)應謹慎使用。在有高鈣尿症/高血鈣風險的患者中，建議定期監測血清鈣濃度。高血鈣可能發生在無行動能力的患者。若發生此狀況，應停用此藥。

生殖泌尿

接受雄性素治療的良性攝護腺增生(BPH)患者，有較高的風險發生 BPH 徵象和症狀的惡化。請監測 BPH 患者身上的徵象和症狀是否惡化。

血液

針對接受長期雄性素療法的患者，應定期檢查血紅素濃度和血容比(以偵測紅血球增多症)(參閱**監測和實驗室檢測**)。

血容比上升(反映出紅血球量的增加)時，可能需要停用 NATESTO。開始施行睪固酮治療前，請先檢查血容比。開始施行睪固酮治療後 3 到 6 個月時應重新評估血容比，其後改為每年評估一次。若血容比進入偏高水準，請停止治療直到血容比降到可接受之水準。紅血球量增加可能提高血栓栓塞試驗的發生風險(參閱**監測和實驗室檢測**)。

過往研究指出，睪固酮的口服型烷化衍生物(如 methandrostenolone)在使用口服抗凝血劑(如 warfarin)的患者中，會降低其對抗凝血劑的需求。使用口服抗凝血劑治療的患者，必須密切監測國際標準化比值(INR)和凝血酶原時間，尤其是啟用或停用雄性素時(參閱**藥物間交互作用**)。

肝/膽/胰

肝臟：

過往經驗指出，長時間以高劑量使用具有口服藥效的 17- α -烷基雄性素(如甲基睪固酮)會伴隨嚴重的肝臟不良反應(肝紫斑症、肝臟腫瘤、膽汁淤積性肝炎及黃疸)。肝紫斑症可以是威脅生命或致死的併發症。過去以肌肉注射型庚酸睪固酮(testosterone enanthate；可使血中濃度長時間升高)施行長期治療時，曾引起多重肝臟腺瘤。NATESTO 並未證實會引發上述不良反應；然而，仍應指示患者通報任何肝功能不全的徵象或症狀(如黃疸)。若發生這類狀況，應立即停用 NATESTO，同時評估其成因。

呼吸

睡眠呼吸中止症

以睪固酮治療性腺功能低下男性患者可能誘發睡眠呼吸中止症，尤其是針對帶有肥胖或慢性肺病等風險因子者。

性功能/生殖

- 為了性腺功能低下接受雄性素(包括 NATESTO)治療的患者有可能發生男性女乳症，且男性女乳症有時可能持續不消退。

- 可能發生陰莖異常勃起(priapism)或過度性刺激。
- 透過具有負向回饋作用的腦下垂體濾泡刺激素(FSH)，長期用藥或使用過高劑量後可能發生少精症。(參閱**作用和臨床藥理學 - 藥效學：雄性素一般作用**)

骨骼

骨骼轉移患者同時接受雄性素療法時，會有高血鈣/高鈣尿症惡化的風險。針對這類患者，建議定期監測血清鈣濃度。

特殊族群

懷孕和哺乳中女性，以及女性的使用：

由於缺乏相關評估且可能有雄性化作用，NATESTO 並無使用於女性的適應症(參閱**禁忌症**)。

NATESTO 禁用於懷孕期間，或可能受孕的女性。睪固酮具有致畸胎性，可能對胎兒造成危害。如果此藥在懷孕期間使用，或者患者在使用此藥期間受孕，患者應知悉可能對胎兒造成的危害。女性胎兒若暴露於雄性素中，可能導致程度不一的雄性化。

雖然目前不清楚有多少睪固酮會進入人類乳汁，但由於可能在喝母乳的嬰兒身上引起嚴重不良反應，因此 NATESTO 禁止用於哺乳中女性。(參閱**禁忌症**)

兒童(< 18 歲)

NATESTO 由於尚未確立在< 18 歲兒童中的安全性和療效，因此不適用於此一病患族群。

在罹患性腺功能低下而導致青春期延後的男性中，雄性素療法應謹慎使用。雄性素可加速骨頭的成熟，同時不導致線性生長出現代償性增加。此項不良反應可對成年後的身高造成不利。兒童年紀越小，最終成熟後的身高受到影響的風險越大。應藉由定期評估手腕和手掌的骨齡，密切監測雄性素對骨頭成熟作用的影響。

老年人(> 65 歲)：

支持在老年族群中使用睪固酮的對照臨床試驗資料目前十分有限，而且幾乎沒有針對 75 歲以上受試者進行的對照臨床試驗。在使用 NATESTO 進行的第三期臨床試驗所納入的 306 名患者中，有 60 人為 65 歲以上，9 人為 75 歲以上。在老年患者中沒有足夠的長期安全性資料，因此無法評估心血管疾病和攝護腺癌發生風險是否較高。

接受雄性素治療的老年患者，可能有較高的風險罹患攝護腺增生和攝護腺癌。在可摸到攝護腺結節或硬塊或 PSA >4 ng/mL 的患者中，如未作進一步的泌尿科評估，則不建議施行睪固酮療法。

針對老年患者，以及其他有臨床或人口統計學特性經認定會伴隨較高攝護腺癌發生風險的患者，在開始施行睪固酮補充療法前應先評估有無攝護腺癌。

監測和實驗室檢測

應定期監測患者(包括血清睪固酮濃度)，以確保患者對治療產生反應。

針對特定年齡下睪固酮應有多高濃度，目前仍無共識。對性腺功能正常的年輕男性而言，正常的血清睪固酮濃度約為 10.4-36.4 nmol/L (300-1050 ng/dL)。不過，應考量到生理性睪固酮濃度(平均和全距)會隨著年齡上升而下降。男性若濃度低於其實驗室參考範圍且當前有症狀，即可考慮接受睪固酮補充療法且應接受相關評估。

建議實施下列常規的實驗室檢測，以確保不良狀況即時獲得偵測與處理：

- 應定期檢查血紅素濃度和血容比(以偵測紅血球增多症)。
- 開始施行睪固酮治療前，請先檢查血容比。開始施行睪固酮治療後 3 到 6 個月時應重新評估血容比，其後改為每年評估一次。
- 肝功能檢查，以偵測使用雄性素時相伴出現的肝毒性。
- 攝護腺特異抗原(PSA)、肛門指診(DRE) (尤其當患者表現出漸進性排尿障礙或排尿習慣改變時)。
- 血脂概況、總膽固醇、LDL、HDL 和三酸甘油酯。可能發生血清脂質概況的變化。若發生血清脂質概況的變化，可能需要停止睪固酮療法。
- 針對糖尿病患者應予以仔細追蹤，並據此調整胰島素或口服降血糖藥物的劑量(參閱藥物間交互作用)。

不良反應

不良藥物反應總論

在有 306 名患者接受 NATESTO 治療的第三期臨床試驗中，最常見的不良事件為塗抹凝膠處的局部鼻部反應。最常觀察到的是流鼻水、流鼻血和鼻部不適，這些狀況在大多數案例中都是輕微的暫時性反應。

曾在至少 2%患者中觀察到的不良藥物反應已列於下方表 1，該表格係以系統器

官類別的方式，並依照發生率由高排到低。

臨床試驗中的不良藥物反應

由於臨床試驗是在非常特定的條件下執行，因此臨床試驗中所見的不良反應發生率可能未反映實務上觀察到的發生率，且不應與其他藥物之臨床試驗中的發生率作比較。由臨床試驗獲得的不良藥物反應資訊，僅適用於辨識藥物相關不良事件及估計發生率。

在一項多中心、開放標示臨床試驗中對 NATESTO 進行評估，該試驗包含 90 天治療期，以及兩個分別為 90 天和 180 天的開放標示安全延伸期。共有 306 名晨間睪固酮濃度 ≤ 300 ng/dL 的性腺功能低下男性患者使用 NATESTO (參閱臨床試驗)。

90 天治療期

表 1 歸納 90 天治療期間最常見(在任一治療組內有 $\geq 2\%$ 患者發生)的不良藥物反應。

表 1：不良藥物反應摘要(在任一治療組內有 $\geq 2\%$ 患者發生) - 治療期。

系統器官類別 優先用語	22.0 mg (N=143) n (%)	22.0/33.0 mg* (N=85) n (%)	33.0 mg (N=78) n (%)	合計 (N=306) n (%)
實驗室檢查結果	2 (1.4)	6 (7.1)	5 (6.4)	13 (4.2)
PSA 上升**	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (2.6)	4 (1.3)
體重增加	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
肌肉骨骼和結締組織疾患	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (1.0)
肌肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	2 (0.7)
神經系統疾患	8 (5.6)	3 (3.5)	7 (9.0)	18 (5.9)
嗅覺倒錯	6 (4.2)	2 (2.4)	2 (2.6)	10 (3.3)
味覺障礙	1 (0.7)	1 (1.2)	2 (2.6)	4 (1.3)
呼吸、胸腔和縱膈腔疾患	24 (16.8)	21 (24.7)	14 (17.9)	59 (19.3)
流鼻水	6 (4.2)	7 (8.2)	2 (2.6)	15 (4.9)
流鼻血	4 (2.8)	4 (4.7)	3 (3.8)	11 (3.6)

系統器官類別 優先用語	22.0 mg (N=143) n (%)	22.0/33.0 mg* (N=85) n (%)	33.0 mg (N=78) n (%)	合計 (N=306) n (%)
----------------	-----------------------------	----------------------------------	----------------------------	------------------------

鼻部不適	4 (2.8)	1 (1.2)	3 (3.8)	8 (2.6)
鼻部乾燥	5 (3.5)	1 (1.2)	2 (2.6)	8 (2.6)
鼻塞	1 (0.7)	3 (3.5)	2 (2.6)	6 (2.0)
上呼吸道咳嗽症候群	1 (0.7)	2 (2.4)	1 (1.3)	4 (1.3)
皮膚和皮下組織疾患	6 (4.2)	3 (3.5)	4 (5.1)	13 (4.2)
結痂	3 (2.1)	2 (2.4)	3 (3.8)	8 (2.6)
* 在第 45 天時由 22.0 mg 調升劑量至 33.0 mg 的患者；				
** PSA 上升若滿足兩項預設條件的其中一項，即視為不良反應：(1) 相較於基期血清 PSA 的上升量超過 1.4 µg/L，或 (2) 血清 PSA 大於 4.0 µg/L				

90 天延伸期

在 90 天安全性延伸期間，最常見的不良藥物反應系統器官類別是呼吸、胸腔和縱膈腔疾患(8.5%)、實驗室檢查結果，以及皮膚和皮下組織疾患(各為 2.6%)。

在 90 天安全性延伸期間，各治療組內最常通報的不良藥物反應如下：

- 22.0 mg 組：鼻部不適(4.2%)；以及流鼻水和結痂(各為 2.5%)；
- 33.0 mg 組：流鼻血和 PSA 上升(各為 2.6%)。

180 天延伸期

在 180 天安全性延伸期間，最常見的不良藥物反應系統器官類別是呼吸、胸腔和縱膈腔疾患(8.1%)、皮膚和皮下組織疾患(5.4%)，以及神經系統疾患(4.1%)。

在 180 天安全性延伸期間，各治療組內最常通報的不良藥物反應如下：

- 22.0 mg 組：結痂(5.9%)、鼻部不適、鼻痛和流鼻水、嗅覺倒錯以及偏頭痛(2.9%)。
- 33.0 mg 組：流鼻血(7.5%)、結痂(5.0%)和嗅覺倒錯(2.5%)。

較不常見的臨床試驗不良藥物反應(<1%)

不到 1%患者發生的不良藥物反應已列於下方表 2。

表 2：依照系統器官類別分群的臨床試驗不良藥物反應(<1%)

系統器官類別	優先用語
內分泌疾患	內分泌疾患、甲狀腺功能亢進
眼部疾患	乾眼症、眼睛癢、青光眼
胃腸疾患	消化不良、胃食道逆流疾病、乾嘔、嘔吐

全身性疾患和用藥部位狀況	發熱、發冷、疲累、結節、周邊水腫
免疫系統疾患	過敏
感染和寄生蟲侵擾	鼻炎、耳部感染、鼻前庭炎、喉炎
受傷、中毒和程序併發症	脫皮、異物感
檢查結果	血中肌酸磷酸激酶上升、血中黃體生成素下降、體重增加、血中濾泡刺激素下降、血糖上升、血中泌乳素下降、血中促甲狀腺素上升、心電圖QT間期延長、血容比上升、嗜中性白血球數目上升、雌二醇上升、QRS軸異常
代謝和營養疾患	食慾下降、高膽固醇血症、高血脂、高三酸甘油酯血症
肌肉骨骼和結締組織疾患	肌肉痛、關節痛、肢體痛
神經系統疾患	頭痛、嗅覺喪失、灼熱感、意識水平下降、偏頭痛、感覺異常
精神疾患	發怒、夢境異常
腎臟和泌尿疾患	血尿、夜尿、尿液滯留
生殖系統和乳房疾患	攝護腺肥大、射精障礙、勃起障礙、睪丸萎縮
呼吸、胸腔和縱膈腔疾患	鼻分泌物黏滯性上升、鼻塞、分泌物變色、水腫、鼻中隔彎曲、鼻中隔潰瘍、潰瘍、咳嗽、呼吸困難、咳血、鼻內感覺異常、副鼻竇過度分泌、呼吸道充血、鼻竇充血
皮膚和皮下組織疾患	痤瘡、搔癢、頭皮屑、皮膚乾燥、紅斑、多汗、夜間盜汗、瘀斑(petechiae)、皮膚裂開
血管疾患	熱潮紅、高血壓

PSA 上升

在每天使用三次 NATESTO 的患者中，平均血清 PSA 濃度在 90、180 和 360 天後，分別上升 0.10 ng/dL、0.06 ng/dL 和 0.18 ng/dL。

因不良反應而停藥

在所有曾在 90 天臨床試驗及其 90 天和 180 天延伸期間以任何劑量使用 NATESTO 的受試者中(n=306)，共有 6 名受試者因下列不良反應而退出治療(各有 1 名受試者通報)：鼻部不適、頭痛、味覺障礙、PSA 上升、過敏反應(蕁麻疹、嘴唇和舌頭腫脹)，還有 1 名患者發生肌肉痛、關節痛、發燒、發冷和瘀斑。

血容比上升

在所有曾在 90 天臨床試驗及其 90 天和 180 天延伸期間以任何劑量使用 NATESTO 的受試者中(n=306)，共有 4 名受試者的血容比>55%。這 4 名患者的基期血容比為 48%和 51%。沒有任何案例的血容比超過 58%。

鼻部不良事件

在所有曾在 90 天臨床試驗及其 90 天和 180 天延伸期間以任何劑量使用 NATESTO 的受試者中(n=306)，曾通報下列治療期間發生之不良事件：鼻咽炎(8.2%)、流鼻水(7.8%)、流鼻血(6.5%)、鼻部不適(5.9%)、嗅覺倒錯(5.2%)、鼻部結痂(5.2%)、上呼吸道感染(4.2%)、鼻部乾燥(4.2%)，以及鼻塞(3.9%)。

上市後不良藥物反應

在臨床試驗中通報的不良事件之外，過去還曾發現下列反應可能與使用睪固酮有關。由於這些反應是由人數不明的族群自主通報而得，因此不一定能可靠地估計其發生率或確立與藥物暴露之間的因果關係。

MedDRA 系統器官類別(SOC)	不良藥物反應
血液和淋巴系統疾患	血中肌酸酐上升；紅血球增多症
心血管疾患	心搏過速、心房顫動、肺栓塞、心肌梗塞、中風和深層靜脈血栓。
內分泌疾患	男性型態的體毛分布增加；多毛症
全身性疾患和用藥部位狀況	全身不適
肝膽疾患	異常肝臟酵素/肝功能檢測，包含膽紅素
檢查結果	HDL 下降
代謝和營養疾患	以高劑量或長時間治療時電解質變化(鉀、鈉、氯、無機磷酸鹽)；食慾增加

MedDRA 系統器官類別(SOC)	不良藥物反應
肌肉骨骼系統疾患	肌肉痙攣；肌肉抽筋；肌肉痛
神經系統疾患	失憶；感覺過度；嗅覺疾患；味覺疾患
精神疾患	憂鬱；情緒疾患；神經緊張；敵意
腎臟和泌尿疾患	排尿障礙；泌尿道感染、泌尿道阻塞
生殖系統和乳房疾患	乳房痛、乳頭敏感；攝護腺疾患；自發性陰莖勃起；性慾變化；勃起頻率上升；陰莖異常勃起；睪丸大小變小/睪丸萎縮
呼吸系統疾患	呼吸困難

皮膚和皮下組織疾患	掉髮；蕁麻疹；皮脂漏；毛髮變色
血管疾患	舒張壓下降；潮紅；血管擴張

藥物交互作用

藥物間交互作用

胰島素：在糖尿病患者中，雄性素的代謝效應可能降低血糖，因此可能需要調降抗糖尿病藥物的劑量。

Propranolol：在一項已發表且探討注射型睪固酮製劑的藥物動力學研究中，施用 testosterone cypionate 曾導致多數受測男性的 propranolol 清除率上升。目前並不清楚此狀況是否適用於 NATESTO。

皮質類固醇：將睪固酮與 ACTH 或皮質類固醇併用可能增強水腫的形成；因此這些藥物應謹慎使用且需要監測，尤其是針對心臟、腎臟或肝臟疾病患者。

抗凝血劑：雄性素可能提高個體對口服抗凝血劑的感受性。因此在使用抗凝血劑的患者中，建議更頻繁監測國際標準化比值(INR)和凝血酶原時間，尤其是在啟用和終止雄性素療法時。抗凝血劑的劑量可能需要調降，以維持令人滿意的低凝血酶原血症治療。

Oxymetazoline：在罹患有症狀之季節性鼻炎的男性中，於施用 NATESTO 的 30 分鐘前以 oxymetazoline 治療時，相較於未治療的情況，曾觀察到總睪固酮的平均 $AUC_{(0-24)}$ 下降 2.6% 且平均 C_{max} 下降 3.6%。Oxymetazoline 與 NATESTO 併用時不影響睪固酮的吸收(參閱**作用和臨床藥理學 - 藥物交互作用**)。與 oxymetazoline 以外的其他鼻用藥物併用時產生藥物交互作用的可能性，則未曾接受研究。NATESTO 不建議與擬交感解充血劑(如 oxymetazoline)以外的鼻用藥物併用。

藥物-食物交互作用

尚未確立與藥物之間的交互作用。

藥物-草藥交互作用

文獻報告指出有些可作為成藥取得的草藥製劑(如聖約翰草)可能干擾類固醇的代謝，因此可能降低血漿睪固酮濃度。

藥物-檢驗交互作用

雄性素可能降低甲狀腺素結合球蛋白的濃度，進而導致總 T4 血清濃度下降、樹脂對 T3 和 T4 的吸收上升。不過，游離態甲狀腺素濃度仍維持不變，而且沒有

甲狀腺功能不全的臨床證據。

用法和用量

啟用 NATESTO 前，請先確定在至少兩個不同日子的早上測得血清睪固酮濃度，且血清睪固酮濃度低於正常範圍，藉此確認性腺功能低下的診斷。

用藥考量

NATESTO 是一款睪固酮鼻用黏膠，劑型為內含定量幫浦的給藥器。每按一次幫浦可對每個鼻孔送出 5.5 mg 的睪固酮。每次用藥時需按兩下幫浦(一個鼻孔一次)，劑量合計為 11.0 mg。

建議劑量和劑量調整方式

NATESTO (睪固酮)的建議起始劑量為 11.0 mg 睪固酮(一個鼻孔按一次)，每天經鼻給藥兩次，故每日總劑量為 22.0 mg。

為了確保妥善給藥，啟用療法後應測量血清總睪固酮濃度，以確保達到理想濃度(300 到 1050 ng/dL)。NATESTO 的劑量可在啟用治療至少 30 天後，根據單次抽血(晨間施用 NATESTO 的 20 分鐘至 2 小時後)所得的血清總睪固酮濃度作調整。若總睪固酮測量值低於 300 ng/dL，可依照醫師指示將每日睪固酮劑量由 22.0 mg (每天用藥兩次)提高至 33.0 mg (每天用藥三次)。

應定期檢查血清總睪固酮濃度。應套用下列規則：

- 針對使用 22.0 mg (每天用藥兩次)的患者：若從單次晨間抽血測得的血清總睪固酮濃度低於 300 ng/dL，可將 NATESTO 的每日劑量由 22.0 mg (每天用藥兩次)提高至 33.0 mg (每天用藥三次)。
- 針對使用 33.0 mg (每天用藥三次)的患者：若從單次晨間抽血測得的血清總睪固酮濃度持續低於 300 ng/dL，或者未達成理想的臨床反應，應停用 NATESTO 並考慮採用替代治療。

若用藥後的晨間總睪固酮濃度持續超過 1050 ng/dL，應停用 NATESTO。

漏給劑量

若漏給劑量，應指示患者依照其用藥時程準時使用下一劑。

用法

若為每天使用兩次，NATESTO 應在早上和晚上各施用一次(至少相隔 6 小時)，且最好在每天同一時間點施用。應指示患者在每個鼻孔內按壓幫浦到底一次，以獲得完整劑量。若為每天使用三次，NATESTO 應在早上、下午和晚上各經由鼻子施用一次(約相隔 6-8 小時)，且最好在每天同一時間點施用。

請勿對身體其他部位(包括陰囊、陰莖、腹部、肩膀、腋下或上臂)施用 NATESTO。

與擬交感解充血劑以外的鼻用藥物併用

NATESTO 與擬交感解充血劑以外的鼻用藥物之間，發生藥物交互作用的可能性不明。因此，NATESTO 不建議與擬交感解充血劑(如 oxymetazoline)以外的鼻用藥物併用(參閱藥物交互作用，以及作用和臨床藥理學)。

因重度鼻炎而暫時停用

若患者發生重度鼻炎發作，請暫時停用 NATESTO 療法，等待重度鼻炎的症狀獲得緩解。若重度鼻炎的症狀持續存在，則建議實行替代的睪固酮補充療法。

過量

如有用藥過量案例需要處理，請聯絡您當地的毒物控制中心。

睪固酮用藥過量的症狀仍未知。尚無專用的解毒劑可用。用藥過量的治療將包含停用 NATESTO，同時給予適當的症狀性和支持性照護。

文獻中曾通報一個在注射後發生急性 testosterone enanthate 使用過量的案例。此為血漿睪固酮濃度高(11,400 ng/dl，相當於 395 nmol/l)的患者發生腦血管意外(cerebrovascular accident)的案例。

作用和臨床藥理學

作用機轉

內生性雄性素(包括睪固酮和二氫睪固酮 [DHT])的功能是促進男性性器官的正常生長和發育，以及維持第二性徵。其效能包括攝護腺、儲精囊、陰莖和陰囊的生長和成熟；男性體毛分布的形成，例如；臉部、恥骨、胸部和腋下的體毛；喉結增大、聲帶變厚、身體肌肉的變化，以及脂肪的分布。睪固酮與 DHT 為第二性徵正常發育所必需。

男性性腺功能低下(由睪固酮分泌不足引起的臨床症候群)的主要成因有二。原發性性腺功能低下是由於性腺缺陷造成，例如柯林菲特氏症(Klinefelter's syndrome)或萊迪希氏細胞發育不全(Leydig cell aplasia)；而次發性性腺功能低下則是指下視丘(或腦下垂體)無法產生足夠的促性腺激素(FSH、LH)。

藥效學

未曾以 NATESTO 進行任何專屬的藥效學研究。

雄性素(Androgen)的一般反應

屬於雄性素分類的藥物也會促進氮、鈉、鉀、磷的滯留，並導致鈣的尿中排泄減少。

過往研究指出雄性素會提升蛋白質的合成代謝，並減弱蛋白質的分解代謝。只有在充分攝取熱量和蛋白質的條件下，氮平衡才會改善。過往研究也指出雄性素會促進紅血球生成素的合成，藉此刺激紅血球的生成。

雄性素是青少年時期生長衝刺的主因，也決定了線性生長最後於何時停止(由骨骺生長中心的融合所引發)。在兒童身上，外源性雄性素會提高線性生長速率，但可能在骨頭成熟方面帶來不成比例的進展。長期使用可能導致骨骺生長中心融合，以及生長過程終止。

由體外給予雄性素期間，內生性睪固酮的釋放可能透過腦下垂體黃體生成素(LH)的回饋抑制作用受到抑制。給予高劑量外源性雄性素時，精蟲生成也可能透過腦下垂體濾泡刺激素(FSH)的回饋抑制作用受到壓抑。

藥物動力學

表 3：性腺功能低下男性患者接受治療第 90 天時，NATESTO 血清總睪固酮藥物動力學參數摘要(依療法區分)(意圖治療族群 - 治療期)

治療 統計量	AUC ₀₋₂₄ (nh·hr/dL)	C _{avg} (ng/dL)	C _{min} (ng/dL)	C _{max} (ng/dL)	T _{max} (hr)
NATESTO 22.0 mg (N=141)					
n	122	122	122	122	122
平均(SD)	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
幾何平均	8590.17	357.92	166.79	958.04	0.74
中位數	8412.15	350.51	164.00	987.50	0.67
最小值， 最大值	4527.5, 26345.1	188.6, 1097.7	50.2, 556.0	262.0, 3570.0	0.2, 14.0
合併 NATESTO 33.0 mg (N=162)					
n	151	151	151	151	151
平均(SD)	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

Mean(+/-SD) Serum Total Testosterone Concentration (ng/dL)

幾何平均	8918.64	371.61	187.64	861.69	0.70
中位數	9068.02	377.83	192.00	884.00	0.67

治療統計量	AUC ₀₋₂₄ (nh·hr/dL)	C _{avg} (ng/dL)	C _{min} (ng/dL)	C _{max} (ng/dL)	T _{max} (hr)
最小值，	3960.1,	165.0,	57.9,	304.0,	0.3,
最大值	18339.3	764.1	416.0	2260.0	6.1

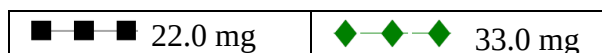
AUC₀₋₂₄ = 0 時到用藥後 24 小時的血漿濃度時間曲線下面積；C_{avg} = 平均濃度；C_{min} = 最小濃度；C_{max} = 最大濃度；CV% = 變異係數百分比；Min = 最小值；Max = 最大值；SD = 標準差；T_{max} = 達到最大濃度前所經時間

Time (hours)

吸收：

NATESTO 經由鼻內途徑給予後可產生生理性循環中睪固酮，使睪固酮濃度回到可見於健康男性的正常濃度範圍。在鼻腔內，所施用的少量凝膠會在鼻黏膜上散開成為薄層狀態。凝膠的生物黏著劑特性可確保凝膠不流動或滴到鼻腔外。NATESTO 的最大濃度在施用後 45 分鐘內達到，且半衰期為 10 到 100 分鐘。

圖 1：每日施用 NATESTO 22.0 mg (下午 9 點和上午 7 點；N=122)後以及每日施用 NATESTO 33.0 mg (下午 9 點、上午 7 點和下午 1 點；N=151)後，患者於第 90 天時的平均血清總睪固酮濃度



縱軸：平均(+/- SD)血清總睪固酮濃度(ng/dL)

橫軸：時間(小時)

分布：

循環中睪固酮在血清中主要與性荷爾蒙結合球蛋白(SHBG)及白蛋白結合。血漿

中約有 40% 睪固酮與 SHBG 結合、2% 維持不結合(游離)狀態，其餘則與白蛋白和其他蛋白有鬆散的結合。

代謝：

根據文獻報告睪固酮半衰期有相當程度的變異性，範圍 10 到 100 分鐘。

睪固酮會透過 2 種不同路徑代謝成多種 17-酮類固醇。睪固酮的主要活性代謝物為雌二醇和 DHT。

睪固酮治療期間，DHT 濃度會隨著睪固酮濃度平行上升。治療 90 天後，平均 DHT/睪固酮比值為 0.09 且落在正常範圍內。

排泄：

透過肌肉注射給予的睪固酮劑量，其中約 90% 是以睪固酮及其代謝物的葡萄糖醛酸和硫酸結合物型態，由尿中排出；約 6% 劑量是由糞便排出，多數為非結合物型態。睪固酮的去活化主要發生於肝臟。

藥物交互作用

用於罹患過敏性鼻炎和使用 oxymetazoline 的患者：曾在一項三向交叉臨床試驗探討過敏性鼻炎以及使用 oxymetazoline 對睪固酮吸收的影響。18 名患有季節性過敏性鼻炎的男性，在處於環境挑戰室模型中的「無症狀」、「有症狀」和「有症狀但已治療(接受 oxymetazoline)」等狀態期間，透過鼻內途徑接受 3 劑 11 mg 睪固酮(睪固酮劑量為 33 mg/日)。

結果在有症狀的過敏性鼻炎男性患者中，血清總睪固酮濃度下降 21 到 24%。在罹患有症狀之季節性鼻炎的男性中，於施用 NATESTO 的 30 分鐘前以 oxymetazoline 治療時，相較於未治療的情況，曾觀察到總睪固酮的平均 $AUC_{(0-24)}$ 下降 2.6% 且平均 C_{max} 下降 3.6%。Oxymetazoline 與 NATESTO 併用時不影響睪固酮的吸收。與 oxymetazoline 以外的其他鼻用藥物併用時產生藥物交互作用的可能性，則未曾接受研究。

特殊族群和狀況

腎臟和肝臟功能障礙：未曾在腎臟或肝臟功能不全患者中進行研究。

用於身體質量指數大於 35 kg/m^2 的男性：在身體質量指數大於 35 kg/m^2 的男性中，NATESTO 的安全性和療效尚未確立。

過敏性鼻炎：不論是否以 oxymetazoline 等鼻用解充血劑治療，在有症狀的過敏性鼻炎男性患者中，血清總睪固酮濃度均下降 21 到 24% [參閱臨床藥理學]。

保存和穩定性

請保存於室溫下(25°C)。請存放在兒童無法取得且視線不及之安全地點。

特殊操作指示

已用完的 NATESTO 給藥器，應以不會讓家庭成員(尤其是哺乳中/懷孕中的女性與兒童)意外受到暴露的方式棄置於居家垃圾中。亦可將空的給藥器歸還至藥局作廢棄處理。

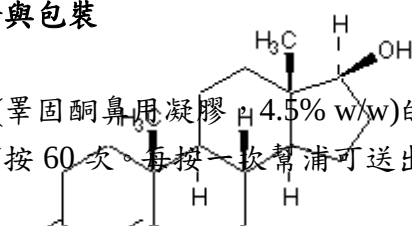
劑型、成分與包裝

11 公克：

NATESTO (睪固酮鼻用凝膠，4.5% w/w) 的劑型是裝有 11.0 g 凝膠的定量幫浦，定量幫浦可按 60 次。每按一次幫浦可送出 122.5 mg 凝膠，內含 5.5 mg 睪固酮。

32 公克：

NATESTO (睪固酮鼻用凝膠，4.5% w/w) 的劑型是裝有 32.0 g 凝膠的定量幫浦，定量幫浦可按 224 次。每按一次幫浦可送出 122.5 mg 凝膠，內含 5.5 mg 睪固酮。



活性成分：睪固酮

非藥物成分：蓖麻油、膠狀二氧化矽、油鹽聚氧甘油酯(oleoyl polyoxylglycerides)

藥劑學資訊

原料藥

學名：睪固酮

化學名：17-β hydroxyandrost-4-en-3-one

分子式和分子量：C₁₉H₂₈O₂，288.42

結構式：

物理化學性質：

外形：白色至幾乎白色的結晶粉末

溶解度：可溶於丙酮、二噁烷和植物油

- 水：幾乎不可溶

- 無水酒精：1 比 6 無水酒精

- 氯仿：1 比 2 氯仿

- 乙醚：1 比 100 乙醚

CAS 登錄號：58-22-0

熔點：153°- 157°C

臨床試驗

試驗人口統計學資料和試驗設計

表 4：第三期樞紐試驗的病患人口統計學特性摘要

試驗編號	試驗設計	劑量、給藥途徑及持續時間	試驗受試者(n = 人數)	平均年齡(全距)	性別
TBS-1-2011-03	第三期、開放標示、隨機分配、雙組、平行設計	11.0 mg 每天兩次 (22.0 mg) 11.0 mg 每天三次 (33.0 mg) 90 天(所有；療效) 180 天(所有) 360 天(75 名患者組成的次組)	142 ^a 164 ^a	54.4 (18-80)	男性

^a 患者以 3:1 的比例被隨機分配至 22.0 和 33.0 mg 治療組。共有 228 名患者被隨機分配至 22.0 mg 療法，78 名隨機分配至 33.0 mg 療法；86 名 22.0 mg 治療組患者在第 45 天時調升劑量至 33.0 mg 療法；有 122 名患者完成 90 天的 22.0 mg 療程，152 名患者完成 90 天的 33.0 mg 療程。

針對性腺功能低下男性患者進行的臨床試驗

共有 430 名性腺功能低下男性患者與 45 名健康男性，曾在臨床試驗中接受至少一劑 NATESTO。4.5% NATESTO 曾在一個多中心、開放標示、90 天治療期中接受評估(其後為 2 個各為 90 和 180 天的序列安全性延伸期，共納入 306 名男性)。試驗中指示患者經由鼻內途徑自行施用 NATESTO (11 mg 睪固酮)。在一開始的治療期間(第 1 到 30 天)，228 名患者每天接受 22.0 mg 睪固酮治療，78 名患者則每天接受 33.0 mg 睪固酮治療。在試驗第 45 天時，試驗人員根據 24 小時平均血清睪固酮濃度的評估結果，請患者維持使用相同劑量或調升為每天用藥三次。主要評估指標是第 90 天時平均血清總睪固酮濃度(C_{avg})落在正常範圍(300 到 1050 ng/dL)的患者百分比。

治療期結束時(第 90 天)，有 122 名患者正接受每天 22.0 mg 的睪固酮，而有 152

名患者正接受每天 33.0 mg 的睪固酮。在這些患者之中，每天接受 22.0 mg 睪固酮者有 71% 的 C_{avg} 在第 90 天時落在正常範圍，而每天接受 33.0 mg 睪固酮者則有 76%。

在完成 90 天療程的 273 名患者中，有 237 名患者在無任何試驗計畫書違規情事的條件下完成療程。

在此族群中，每天接受 22.0 mg 睪固酮者有 75% 的 C_{avg} 在第 90 天時落在正常範圍，而每天接受 33.0 mg 睪固酮者則有 77%。

表 5 歸納治療 90 天後患者的睪固酮濃度數據。

表 5：在完成 90 天之各項治療的患者(ITT 族群)中的基期未校正算術平均($\pm$ SD)穩定態血清睪固酮濃度，以及第 90 天時落在正常範圍內的患者百分比

NATESTO 的每日劑量	N	C_{avg} (ng/dL)	C_{avg} 落在正常範圍內的患者百分比
22.0 mg	122	375	71%
33.0 mg	151	387	76%

次要評估指標包括性功能和情緒的評估。NATESTO 的治療在多項性功能參數上產生相較於基期的顯著改善效果(這些參數是由開始治療前及治療 90 天後填寫的問卷中病患的回答所測得)。這些參數包括勃起功能、性交滿意度、高潮功能、性慾，以及整體滿意度。

另外，整體平均摘要分數顯示相較於基期，治療 90 天後正面情緒顯著增加且負面情緒顯著減少。

過敏性鼻炎和 oxymetazoline 造成的影響

過敏性鼻炎與 oxymetazoline 的交互作用曾在一項 NATESTO 的臨床試驗中接受評估。18 名罹患過敏性鼻炎的健康男性，在「無症狀」、「有症狀但未接受治療」和「有症狀」狀態下接受 NATESTO 治療，並接受 oxymetazoline 鼻噴霧的治療。有症狀狀態是以在環境挑戰室(environmental challenge chamber, ECC)中接觸鴨茅(Dactylis glomerata)花粉的方式誘發。有症狀狀態係定義為：有陽性個案病史、對鴨茅花粉過敏原產生陽性皮膚點刺測試和/或真皮內測試結果、鼻部症狀總分(TNSS) $\geq 6/12$ 分，且鼻塞分數 $\geq 2/3$ 分。一系列血液檢體係於 24 小時內採得。

所有被鴨茅花粉誘發過敏的受試者中，未接受解充血劑治療的受試者及接受解充血劑治療的受試者，觀察到過敏性鼻炎患者的血清睪固酮出現可靠的上升效果；

但並未觀察到生物相等性。在過敏性鼻炎男性患者中觀察到的睪固酮濃度下降 21% 的現象，並未因施用 oxymetazoline 此一鼻部解充血劑而改善或加重。

毒物學

單次劑量毒性

過去曾在一項使用睪固酮凝膠進行的 5000 mg/kg 單次劑量口服毒性研究中，對 Swiss Webster 小鼠施用睪固酮。結果導致全部 10 隻動物在用藥後最初四小時內呈現昏睡狀況。在用藥後的 14 天觀察期間，並未出現其他毒性徵象或死亡案例。LD₅₀ 大於 5000 mg/kg。

重複劑量毒性

過去曾進行一項分別從鼻腔給予三種劑量(0.187 mg/kg/day, 0.560 mg/kg/day and 1.867 mg/kg/day)的 90 天重複劑量試驗，以評估 NATESTO 在雄性兔隻中的影響。在 90 天期間以每天兩次的頻率重複給予 NATESTO，且最高劑量達到最大臨床每日劑量的 6 倍後，在兔隻中並未觀察到全身性藥物相關毒性的證據。在鼻甲，腦，睪丸，心臟，腎臟和肺中沒有發現組織病理學上的異常。

過去曾進行一項對雄性大鼠施用 testosterone enanthate 的重複劑量試驗，以評估其對雄鼠生育力、睪丸和儲精囊的影響。Testosterone enanthate 是以 0、1.2 或 2.4 mg/kg 的劑量透過皮下(s.c.)途徑給予，頻率為每週三次，持續八週。結果睪固酮和二氫睪固酮(DHT)血漿濃度會隨著給予劑量提高而顯著上升。對照組、低劑量組和高劑量組的平均睪固酮和 DHT 血漿濃度分別為 0.53 ng/mL、2.43 ng/mL 和 4.28 ng/mL。接受過治療的雄鼠可正常交配，但相對於低劑量組和對照組動物，高劑量組動物的生育力下降。在兩組治療動物組別中，睪丸重量皆減少且儲精囊重量皆增加。

一項由 Engelson 進行的試驗曾在已去勢的 Sprague-Dawley (SD)雄性大鼠中偵測到偏低的睪固酮濃度。該試驗透過皮下途徑放入含有 testosterone propionate 的睪固酮植入劑(35 mg，可釋放 0.39 mg/日)，持續給藥 11 週。結果治療組的血漿睪固酮濃度相對於安慰劑對照組顯著上升。對照組去勢動物的睪固酮血漿濃度低於偵測極限，而治療組的睪固酮濃度則落在正常範圍內(約 1.5 ng/mL)。

基因毒性

關於睪固酮的潛在基因毒性，已發表的文獻指出，在體內試驗中，睪固酮並未誘發小鼠精蟲異常或微核，而且對細菌無致突變性。

致癌性

過去曾以小鼠和大鼠透過皮下注射和植入方式對睪固酮作測試。在小鼠的植入物誘發了子宮頸-子宮腫瘤，且後者在部分案例中發生轉移。有證據暗示對某些種系的雌性小鼠注射睪固酮，會提高其罹患肝癌的可能性。此外，睪固酮已知會對大鼠身上由化學物質誘發的肝癌，增加腫瘤數目並降低其分化程度。

對攝護腺的影響

過去曾在雄性大鼠中，通報長期給予睪固酮後誘發攝護腺癌的案例。睪固酮以圓粒(pellet)劑型(1-3 顆圓粒，每顆含有 10 mg 的 testosterone propionate)，透過皮下用藥方式長期給予 Noble (Nb)種系的大鼠。結果在平均睪固酮暴露時間為 64 週的大鼠中，觀察到 20%的攝護腺癌發生率。當治療方案包含雌激素和睪固酮時，攝護腺癌的發生率並未與只接受睪固酮的組別有顯著差異。出現此類型腫瘤所需的潛伏期縮短。

在另一項試驗中曾使用 Lobund-Wistar 大鼠，以研究給予睪固酮治療時的攝護腺癌發生率。該試驗透過矽橡膠(silastic)植入劑，經由皮下途徑給予 30 毫克睪固酮。報告結果顯示，睪固酮治療可使大鼠攝護腺癌發生率提高至 40% (32 隻中有 13 隻)。睪固酮合併高脂(20%)飲食在 Lobund-Wistar 大鼠中產生腫瘤促進效果，顯示在相對於低脂(5%)飲食對照組，睪固酮和高脂飲食對增加攝護腺腫瘤發生率和縮短潛伏期具有貢獻。

生殖和發育毒性

對外源性用藥的雄性動物造成的影響

外源性給予睪固酮對生殖道的影響，曾在公狗中進行研究。研究中以 5 mg/kg 的劑量、皮下途徑對公狗施用單劑混合型睪固酮酯(testosterone phenylpropionate、testosterone isocaproate、testosterone decanoate 和 testosterone propionate)，藉此對精液品質產生持久性影響。結果觀察到精蟲活動力從治療三週後開始下降，且最大效果出現在用藥後 30 天與 80 天之間。精蟲型態在接受治療的動物身上也有負面影響，而且從治療一個月後開始出現存活精蟲數減少的現象。在接受治療的雄性動物中，平均精蟲總產出量顯著減少。

研究已證實，在動物和人類中給予睪固酮都有拮抗精蟲生成的效果。研究顯示以睪固酮生理性劑量的大約 200%接受植入劑治療的雄兔曾發生無精蟲症。該等植入劑經設計可於 24 小時期間，輸出正常兔隻睪丸在體內所產生之生理性睪固酮量的 50%、100%或大約 200%。研究也證實，睪固酮與雌二醇或助孕酮(progesterone)植入劑的合併治療，一致性的在雄性大鼠中發生絕育狀態，最多達八個月，而單用睪固酮雖降低生育力，卻未誘發絕育狀態。雄性素與黃體素(progestins)的併用對精液品質產生快速且顯著的影響，也曾被建議用於公狗的避孕。研究顯示，DHT 在促成雄性大鼠不孕方面比睪固酮更有效。Rivier 等人曾指

出大鼠中的睪固酮治療，可逆轉先前以促性腺激素釋放激素(GnRH)拮抗劑治療所產生的抗生育效果。給予肥胖雄性 Zucker 大鼠睪固酮(20 mg s.c.持續三天，接著改成每三天一次、持續 90 天)的做法，曾使產下的幼鼠數目增加為未治療對照組的四倍。以睪固酮治療這些動物，也會導致食物攝取量和體重增加量減少。

睪固酮誘發的精蟲生成活動力下降，分別與生育力、懷孕結果和子代之間的關係曾被 Robaire 等人提出。在這項試驗中，每組六隻的雄性大鼠在下列其中一個劑量下透過皮下植入劑接受睪固酮：0、15、30、60、90、120 或 240 µg/日。睪固酮對雄性大鼠產生雙相效果。

由於促性腺激素受抑制及後續的睪丸內睪固酮減少現象，低劑量的睪固酮導致精蟲生成減弱；而高劑量的睪固酮則使血清睪固酮濃度處於高水平，進而維持精蟲生成作用。血清睪固酮濃度在治療組與對照組之間沒有顯著不同；不過，在接受 240 µg/日的組別中所呈現的濃度最高(4.1 ng/ml 比 2.5 ng/ml)。睪固酮也能在已切除腦下垂體的動物中維持精蟲生成作用。在接受 90、120 或 240 µg/日睪固酮的組別中，睪丸重量皆顯著下降。研究顯示，下降至少於五百萬的精蟲儲量在個別動物中會引起不孕。有研究進一步證明在大鼠中，睪固酮所媒介的副睪精蟲儲量減少現象，並未導致子代的畸胎發生率相對於對照組上升。

局部耐受性

單次和重複給藥後針對大鼠和兔隻進行的局部耐受性試驗，特別是當與賦形劑蓖麻油(castor oil)、油醯聚氧甘油酯(oleoyl polyoxylglycerides)及膠狀二氧化矽(colloidal silicon dioxide)合併使用時顯示睪固酮鼻用凝膠具有良好耐受性。在此試驗中，使用含刻度的注射器在 4 小時和/或 2 週的時間內將 0.1mL 的 3.5% NATESTO 鼻凝膠施用到大鼠和/或兔隻的鼻子中，與安慰劑相比，試驗動物之活動力、協調性、呼吸不受影響。沒有看到病變。組織病理學檢查顯示對治療沒有發現異常。

睪固酮鼻用凝膠在雞胚卵絨毛尿囊膜法中被歸類為不具刺激性。於此試驗中，將 0.3mL 的 3.5% NATESTO 鼻凝膠施用於雞胚卵絨毛尿囊膜表面 20 秒，並記錄隨時間觀察到是否有充血，出血，凝血或血栓形成之外觀變化；試驗結果並無觀察到雞胚卵絨毛尿囊膜暴露於 NATESTO 之下而產生任何刺激性。

請詳閱本資訊以安全、有效地使用您的藥物
病患用藥資訊

NATESTO™

睪固酮鼻用凝膠 4.5% w/w

在您開始使用 NATESTO 前及每次領藥時，請先詳閱本資訊。本手冊屬於摘要性質，不會向您告知關於此藥的所有資訊。請向您的專業醫護人員討論您的醫療狀況和治療，並詢問是否有任何關於 **NATESTO** 的新資訊。

NATESTO 的用途為何？

- 作為成年男性的睪固酮補充療法，以治療您的身體未產生足夠或任何睪固酮的狀況。

目前並不清楚若您患有僅因老化引起的睪固酮低下，NATESTO 在治療您方面是否安全或有效。

NATESTO 如何發揮藥效？

NATESTO 含有睪固酮。NATESTO 可經由鼻子將睪固酮送入您的血液中。NATESTO 有助於將您的睪固酮提升至正常水平。在您開始使用 NATESTO 之前及使用 NATESTO 期間，您的專業醫護人員將檢測睪固酮在您血中的濃度。

NATESTO 有哪些成分？

藥物成分：睪固酮。

非藥物成分：蓖麻油、膠狀二氧化矽、油醯聚氧甘油酯(oleoyl polyoxylglycerides)。

NATESTO 採用下列劑型：

鼻用凝膠，4.5% w/w (每按一次送出 5.5 mg 睪固酮)。

若您有下列狀況，請勿使用 NATESTO：

- 您患有或疑似患有攝護腺癌或乳癌；
- 已知對 NATESTO 中任何成分過敏，包括藥物成分睪固酮(由大豆製成)；
- 是女性。懷孕中和哺乳中的女性尤其具有風險。睪固酮可能對尚未出生的胎兒造成危害。研究顯示懷孕期間暴露於睪固酮中曾伴隨先天性缺陷。

為了協助預防副作用並確保正確使用，使用 NATESTO 前請先與您的專業醫護人員討論。請討論您的所有健康狀況或問題，包括您是否：

- 因攝護腺肥大而有排尿障礙。較年老的患者可能有較高的攝護腺肥大或攝護腺癌風險；
- 患有任何類型的癌症，尤其是已擴散至骨頭的癌症；
- 有肝臟、腎臟或心臟問題；
- 患有高血壓；
- 患有糖尿病；
- 有睡眠期間的呼吸問題(睡眠呼吸中止症)；
- 有心臟或血管問題，或者有心臟病發作、中風或肺臟或腿部有血栓等問題的病史；
- 當前或先前有鼻部或鼻竇問題，或接受鼻部或鼻竇手術；
- 過去 6 個月內鼻子曾斷過(骨折)；
- 當前或先前患有導致鼻子內部彎曲的骨折(前鼻中隔彎曲)；
- 當前或先前有鼻黏膜腫脹的問題(黏膜發炎疾患)。

您應知悉的其他警語：

- 兒童和女性應避免接觸 NATESTO。
 - 在兒童中，暴露於睪固酮中的徵象可包括非預期的性徵發育(例如陰莖或陰蒂的不當增大)、恥毛的發育、勃起作用增加，或暴力行為。
 - 在女性中，暴露於睪固酮中的徵象包括體毛分布的變化、痤瘡顯著增加，或其他出現男性性徵的徵象。
- NATESTO 不得用於未滿 18 歲的兒童。不當使用 NATESTO 可能影響兒童的骨頭生長。
- 目前在老年(> 65 歲)男性中探討睪固酮的臨床試驗資料非常有限，尚不足以支持長期使用 NATESTO 的安全性。
- 您不得試圖以睪固酮減重、增加肌肉量或提升運動表現，因為可能造成嚴重的健康問題。
- 您不得以睪固酮治療性功能障礙或男性不孕。
- NATESTO 內含睪固酮。請將您的 NATESTO 保存於安全地點，以便予以保護。即使他人有與您相同的症狀，仍不得將您的 NATESTO 提供給他人。

請向您的專業醫護人員告知您的所有用藥，包含任何藥物、維生素、礦物質、天然補充劑或替代醫學藥物。

下列物質可能與 NATESTO 產生交互作用：

- 用於治療糖尿病的胰島素；
- 用於治療關節疼痛和腫脹的皮質類固醇；
- 用於治療胸痛和高血壓等心臟問題的 propranolol；
- 用於預防血栓的藥物，例如 warfarin；

- 聖約翰草及用於治療憂鬱的草藥製劑。

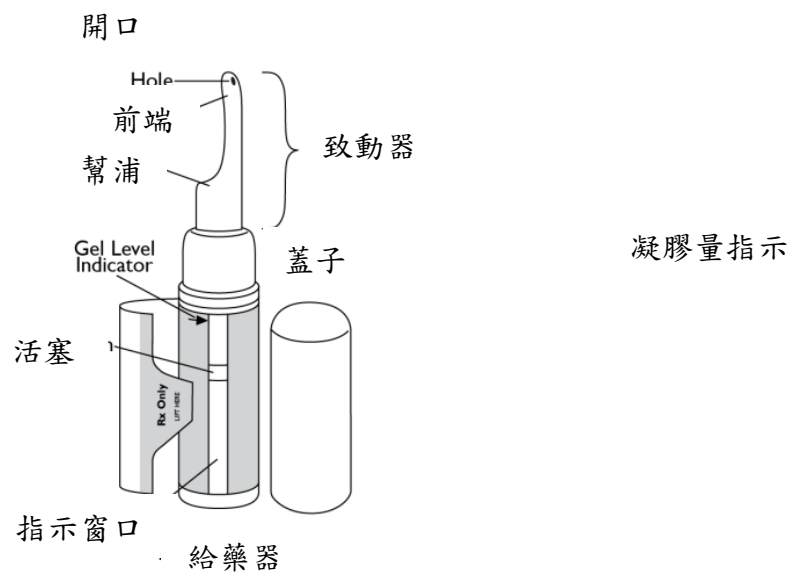
如何使用 NATESTO：

- 請您務必完全按照專業醫護人員的指示施用 NATESTO。
- 您的專業醫護人員將告訴您應施用多少 NATESTO，以及何時施用。
- NATESTO 僅可施用於鼻子裡面(鼻內使用)。請勿對身體任何其他部位(包括陰囊、陰莖、腹部、肩膀、腋下或上臂)施用 NATESTO。
- NATESTO 可與 oxymetazoline 等鼻噴霧解充血劑併用。NATESTO 不得與任何其他鼻噴霧劑併用。

施用 NATESTO 所需的用品：

- 1 只 NATESTO 給藥器；
- 2 張乾淨且乾燥的衛生紙；
- 一個乾淨且平坦的表面，例如桌子；
- 一面鏡子。

NATESTO 給藥器的零件(參見圖 A)：



(圖 A)

NATESTO 幫浦準備作業：

- 第一次使用 NATESTO 之前，您將需要完成 NATESTO 幫浦的準備作業。
- 在洗手台前拿著您的 NATESTO 給藥器，將其倒轉，然後緩慢按壓並放開幫浦 10 次(見圖 B)。



(圖 B)

- 進行幫浦準備作業時輸出的任何凝膠，都應以溫水沖下洗手台。
- 如果完成準備作業後致動器前端還有任何任何凝膠，請以乾淨且乾燥的衛生紙擦拭前端。
- 如果您手上沾到任何凝膠，請以溫水和肥皂洗淨雙手。

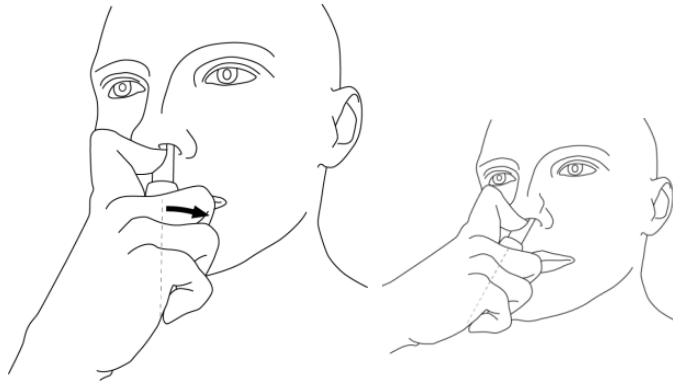
如何施用 NATESTO：

- 擤鼻涕。
- 取下給藥器的蓋子。
- 在看著鏡子的同時，將右手食指放在 NATESTO 致動器的幫浦上，然後緩慢將致動器前端滑入左側鼻孔內，直到幫浦上的手指碰到鼻子底部為止(見圖 C)。



(圖 C)

- 使致動器稍微傾斜，讓前端開口與鼻孔內壁接觸，以確保凝膠塗抹在正確位置(見圖 D)。



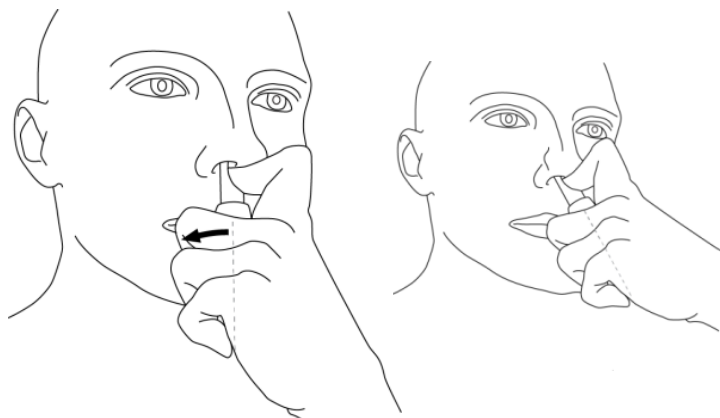
(圖 D)

- 當致動器已到位時，緩慢按下幫浦直到幫浦停止為止。
- 將前端沿著內壁擦拭的同時，將致動器從鼻內取出，以確保所有凝膠都留在鼻內。
- 在看著鏡子的同時，將左手食指放在 NATESTO 致動器的幫浦上，然後緩慢將致動器前端滑入右側鼻孔內，直到幫浦上的手指碰到鼻子底部為止(見圖 E)。



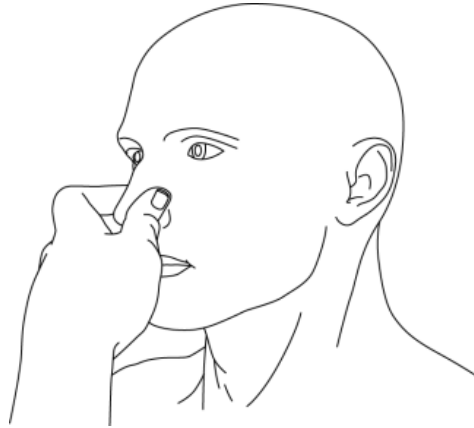
(圖 E)

- 使致動器稍微傾斜，讓前端開口與鼻孔內壁接觸，以確保凝膠塗抹在正確位置(見圖 F)。



(圖 F)

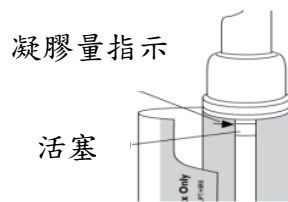
- 當致動器已到時，緩慢按下幫浦直到幫浦停止為止。
- 將前端沿著內壁擦拭的同時，將致動器從鼻內取出，以確保所有凝膠都留在鼻內。
- 以乾淨且乾燥的衛生紙擦拭致動器前端。
- 將蓋子蓋回。
- 在鼻子中間(鼻樑)下方不遠處按壓、使兩邊鼻孔靠近，並輕輕按摩(見圖 G)。
- 使用 NATESTO 後 1 小時內請避免擤鼻涕或由鼻子用力吸氣。



(圖 G)

何時更換 NATESTO：

當給藥器內部活塞的頂端達到內側標籤最上方的箭頭時，請更換您的 NATESTO 給藥器。將容器周圍的外瓣打開時，即可看到內部標籤(見圖 H)。



(圖 H)

成人劑量：

建議的起始療法是每天兩劑(1 劑 = 對每個鼻孔按 1 次)，總共 22 mg。每按一次含有 5.5 mg 睪固酮。

您的專業醫護人員可將您的劑量調高為 33 mg/日，分成三劑給予(1 劑 = 對每個鼻孔按 1 次)。

每次用藥必須相隔至少 6 小時。

開立的每日劑量	每次用藥需要對每個鼻孔各按一次
22 mg	早上和晚上各將 NATESTO 施用至兩

	邊鼻孔一次，每天同一時間點施用。
33 mg	早上、下午和晚上各將 NATESTO 施至兩邊鼻孔一次，每天同一時間點施用。

過量：

若您覺得自己已使用過量 NATESTO，即使沒有症狀，仍請立即聯絡您的專業醫護人員、醫院急診室或當地的毒物控制中心。

漏給劑量：

若您漏掉一劑 NATESTO，您不必補用漏掉的劑量。請忽略漏掉的劑量，繼續使用下一個排定的劑量。請勿同時使用兩劑。

使用 NATESTO 可能有哪些副作用？

以下並非使用 NATESTO 時您可能發生的所有副作用。若您發生此處未列出的任何副作用，請聯絡您的專業醫護人員。

副作用可能包括：

- 痤瘡；
- 金屬味和/或令人不悅的味道；
- 咳嗽；
- 肌肉痛；
- 呼吸問題造成的睡眠障礙；
- 掉髮和禿頭；
- 體重增加；
- 頭痛、頭暈；
- 精蟲數減少；
- 鼻部問題：
 - 異常或令人不悅的味道；
 - 持續流鼻水、鼻塞、打噴嚏；
 - 流鼻血；
 - 鼻部不適、結痂、乾燥。

NATESTO 可提高您的攝護腺癌罹患風險。您的專業醫護人員應在您開始使用 NATESTO 前以及治療期間定期檢查您的攝護腺。

NATESTO 可導致異常的血液檢測結果，包括攝護腺特異抗原(PSA)上升。您的專業醫護人員將決定何時進行血液檢測，並且將判讀其結果。

嚴重副作用及該如何處置			
症狀/影響	與您的專業醫護人員討論		停藥並立即就醫
	只在嚴重時	所有情況下	
常見 良性攝護腺增生(BPH)： 泌尿症狀，例如頻率/顏色改變、滴尿、排尿時疼痛、用力排尿、尿流無力、尿量少		✓	
男性女乳症： 乳房增大或乳房疼痛		✓	
不常見 水腫： 腳踝和腿部腫脹		✓	
陰莖異常勃起： 太頻繁或持續太久的勃起造成困擾		✓	
肝臟問題： 皮膚或眼睛變黃、尿液顏色深、腹痛、噁心、嘔吐、食慾不振		✓	
心律異常： 心跳加快或不規則		✓	
高血壓： 頭痛、呼吸急促、視力問題		✓	
過敏反應： 皮疹、蕁麻疹、臉部、嘴唇、舌頭或喉嚨腫脹、吞嚥或呼吸困難			✓
情緒變化： 情緒低落(憂鬱)、暴力、憤怒、敵意		✓	
肺臟內的血栓： 劇烈胸痛、咳血、呼吸急促			✓
腿部的血栓： 腿部疼痛、發紅、腫脹和壓痛			✓
心臟病發作： 沉重胸痛、胸悶、壓迫或擠壓感、手臂、下顎或背部疼痛、呼吸困難、焦慮、排汗			✓

中風：突發性嚴重頭痛、嘔吐、頭暈、昏倒、視力或語言問題、臉部、手臂或腿部無力或麻木			✓
---	--	--	---

如果您有造成困擾的症狀或副作用於此處未列出，或嚴重到足以干擾您的日常活動，請與您的專業醫護人員討論。

保存：

請將 NATESTO 保存於室溫下(25°C)。請存放在兒童和寵物無法取得且視線不及之處。

製造廠：Haupt Pharma Amareg GmbH

廠址: Donaustauer Strasse 378, 93055 Regensburg, Germany

二級包裝廠【貼標及仿單置入作業】：友華生技醫藥股份有限公司桃園製藥廠

廠址：桃園市桃園區大誠路 11 號

藥商：友華生技醫藥股份有限公司

地址：台北市復興南路一段 368 號 7 樓

電話：02-2755-4481