

INFORMATION POSOLOGIQUE

 **DELATESTRYL***

Oenanthate de testostérone

Solution pour injection, 200 mg/ml

Androgène

Valeant Canada S.E.C.
2150 boulevard St-Elzéar Ouest
Laval (Québec)
H7L 4A8

Date de révision:
19 août 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 175450

*Marque de commerce déposée de Valeant Internationale

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	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	13
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	16
RÉFÉRENCES	17
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR ..	18



Oenanthate de testostérone

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
Injection intramusculaire	Solution pour injection / 200 mg/ml	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le DELATESTRYL est recommandé en tant que substitut pour la testostérone chez les hommes adultes atteints d'hypogonadisme (la carence ou l'absence de testostérone endogène).

Le DELATESTRYL (oenanthate de testostérone) ne doit pas être utilisé en tant que traitement des symptômes non spécifiques suggérant l'hypogonadisme si une carence de testostérone n'a pas été observée et si d'autres étiologies responsables de symptômes n'ont pas été exclus. La carence de testostérone devrait être démontrée clairement par des manifestations cliniques et confirmée par deux analyses biochimiques séparées (test matinal de testostérone) avant de commencer tout traitement de substitution de testostérone, y inclus un traitement au DELATESTRYL.

Gériatrie (> 65 ans)

L'existence de données d'études cliniques qui appuient l'usage du DELATESTRYL pour la population gériatrique est limitée (consultez les rubriques Mises en garde et précautions, et Essais cliniques).

Pédiatrie (< 18 ans)

Le DELATESTRYL n'est pas recommandé pour un usage chez les moins de 18 ans puisque la sécurité et l'efficacité de ce produit n'ont pas été établies pour les patients de cette catégorie (consultez les rubriques Mises en garde et précautions – Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

- Le DELATESTRYL n'est pas recommandé pour un usage chez les femmes.
- Les androgènes ne sont pas recommandés pour les hommes chez lesquels l'on a détecté ou l'on soupçonne un carcinome de la prostate ou du sein.
- **DELATESTRYL ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent (voir Mises en garde et Précautions).** La testostérone peut causer des dommages au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales.
- Le DELATESTRYL ne devrait pas être prescrit aux patients hypersensibles à un des ingrédients quelconques de ce produit, y inclus la testostérone USP synthétisée par voie chimique à partir du soja. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de l'Information posologique..

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'existence de données d'études cliniques est très limitée sur l'usage du DELATESTRYL chez les hommes d'âge gériatrique (plus de 65 ans) sur son efficacité et sa sécurité lors d'un usage prolongé. Les répercussions sur la prostate, les incidents cardiovasculaires et les résultats importants pour le patient sont inconnus¹.

Le DELATESTRYL ne devrait pas être utilisé afin d'améliorer l'apparence du corps humain, la masse osseuse et musculaire, afin d'augmenter la masse du torse et de diminuer la masse de graisse. L'efficacité et la sécurité du produit n'ont pas été établies. À long terme, des problèmes de santé délétères pourraient se manifester.

Le DELATESTRYL ne s'est pas prouvé sécuritaire et efficace pour augmenter le rendement athlétique. Puisqu'il y a risque de problèmes sérieux de santé, ce médicament ne devrait pas servir à cet effet.

Si une carence de testostérone n'a pas été établie, un substitut pour testostérone ne devrait pas être utilisé pour les cas de dysfonction sexuelle.

Un substitut pour testostérone n'est pas une thérapie pour les cas d'infertilité chez les hommes.

Populations particulières

Femmes enceintes ou qui allaitent

DELATESTRYL ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent (voir Mises en garde et Précautions). La testostérone peut causer des dommages au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'on devrait être prudent avant d'utiliser un traitement à l'androgène chez les mâles atteint d'hypogonadisme dont l'effet est de retarder la puberté. Les androgènes peuvent contribuer à l'accélération de la maturité squelettique sans produire une croissance linéaire compensatrice. Cet effet indésirable peut compromettre la stature humaine adulte. Plus l'enfant est jeune plus il y a chance de compromettre sa grandeur mature finale. Les effets des androgènes sur la maturité squelettique devraient être suivis de près en évaluant périodiquement la progression squelettique des poignets et des mains.

Gériatrie (> 65 ans)

Il existe des données d'études cliniques très limitées qui appuient l'usage de la testostérone dans la population gériatrique et à peu près aucunes études cliniques contrôlées pour les gens de 75 ans et plus.

Les patients gériatriques recevant un traitement aux androgènes peuvent être à plus grand risque d'une hyperplasie prostatique ou d'un cancer de la prostate.

Les patients gériatriques et les autres patients démontrant des caractéristiques cliniques ou démographiques reconnues associées à un risque élevé de cancer de la prostate devraient être évalués pour le cancer de la prostate avant de prendre un substitut de testostérone.

Chez les hommes prenant un substitut de testostérone, les signes d'un cancer de la prostate doivent être surveillés de près en suivant les mêmes pratiques actuelles établies pour les hommes eugonadiques.

Carcinogénèse et mutagenèse

Prostatique

Les patients gériatriques suivant un traitement aux androgènes peuvent courir un plus grand risque d'une hyperplasie prostatique et d'un cancer de la prostate (consultez la rubrique Populations particulières – Gériatrie).

Du sein

Les patients suivant un traitement aux androgènes à long terme peuvent courir un plus grand risque d'un cancer du sein².

Hépatique/biliaire/pancréatique

Un usage prolongé de doses élevées d'androgènes 17-alpha-alkyl (par ex., méthyltestostérone) a été associé à des effets indésirables hépatiques sérieux (la péliose hépatique, les néoplasmes hépatiques, l'hépatite cholestatique, et la jaunisse). La péliose hépatique peut mettre la vie en danger ou avoir des conséquences mortelles. Un traitement de longue durée d'oenanthate de testostérone résultant en une concentration sanguine élevée sur de longues périodes, a formé de multiples adénomes hépatiques.

Squelettique

Les patients atteints de métastases osseuses sont à risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie exacerbantes lors d'une thérapie concomitante aux androgènes.

Cardiovasculaire

Les études post-commercialisation indiquent qu'il existe un risque accru d'évènements cardiovasculaires associés aux traitements à la testostérone, tels qu'un infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Avant de débiter le traitement à la testostérone, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation de tout facteur de risque cardiovasculaire (par exemple, cardiopathie ischémique existante) ou d'antécédents d'évènements cardiovasculaires (par exemple, infarctus du myocarde, AVC ou insuffisance cardiaque). Les patients doivent être étroitement surveillés quant aux risques d'évènements cardiovasculaires graves durant le traitement à la testostérone.

La testostérone peut augmenter la tension artérielle et devrait être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'hypertension.

L'oedème, relié ou non à une insuffisance cardiaque globale, peut être une complication sérieuse chez les patients déjà atteints d'une maladie cardiaque, rénale ou hépatique. Un traitement diurétique pourrait s'imposer, en plus de l'interruption de la prise du médicament.

Dépendance/tolérance

Le DELATESTRYL contient de la testostérone, une drogue contrôlée mentionnée à l'annexe G de la Loi des aliments et drogues (Canada).

Endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que les androgènes peuvent modifier les résultats des tests de tolérance au glucose. Les diabétiques devraient être suivis de près et la posologie d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être ajustée en conséquence (consultez la rubrique Interactions médicament-médicament).

L'hypercalciurie et l'hypercalcémie (occasionnées par des tumeurs malignes) peuvent être exacerbées par une thérapie aux androgènes. L'on doit utiliser les androgènes avec prudence chez les patients cancéreux à risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée). Une vérification périodique des concentrations du calcium sérique est recommandée chez les patients à risque d'hypercalciurie et d'hypercalcémie.

L'hypercalcémie peut se produire chez les patients immobilisés. Si cela se produit, l'usage du médicament doit être discontinuée.

Hématologique

Les concentrations d'hémoglobine et les résultats de l'hématocrite devraient être vérifiés périodiquement (afin de détecter la polycythémie) chez les patients suivant une thérapie à long terme d'androgènes (consultez la rubrique Surveillance et essais de laboratoire).

Les dérivés alkylés de testostérone tel le méthandrosténone, peuvent réduire le besoin d'anticoagulant chez les patients prenant des anticoagulants oraux (par ex. la warfarine). Les patients suivant une thérapie aux anticoagulants oraux doivent être suivis de près, surtout au début ou à l'arrêt d'une thérapie aux androgènes (consultez la rubrique Interactions médicament-médicament).

Respiratoire

Une thérapie de testostérone chez les hommes atteints d'hypogonadisme peut favoriser l'apnée du sommeil, surtout chez ceux ayant des facteurs de risque tels l'obésité ou des affections pulmonaires chroniques.

Fonction sexuelle/reproduction

La gynécomastie peut se développer et persister à l'occasion chez les patients suivant une thérapie pour l'hypogonadisme.

Le priapisme ou la stimulation sexuelle excessive peut se manifester.

L'oligospermie peut se produire suite à une administration prolongée ou à une posologie excessive.

Peau

Il peut y avoir inflammation et douleur au point d'injection intramusculaire.

Surveillance et essais de laboratoire

Le patient devrait faire l'objet d'un suivi régulier (y compris de la concentration en testostérone sérique) afin de s'assurer d'une réponse adéquate au régime.

Présentement, il n'y a pas consensus sur les concentrations de testostérone par âge. La concentration normale de testostérone sérique chez les hommes eugonadiques est généralement acceptée entre 10,4 et 34,6 nmol/L (300 à 1 000 ng/dL). L'on doit tenir compte que les concentrations physiologiques de testostérone (la moyenne et la fourchette) diminuent avec le vieillissement.

Des tests de laboratoire routiniers sont suggérés afin de détecter et de contrer à toutes situations fâcheuses occasionnées par ou reliées à un substitut de testostérone:

- Les concentrations d'hémoglobine et les résultats de l'hématocrite devraient être vérifiées périodiquement (afin de détecter la polycythémie);
- test de la fonction hépatique – afin de détecter l'hépatotoxicité associée à l'usage des androgènes alkylés à la position 17-alpha;
- vérification de l'antigène prostatique spécifique (PSA), toucher rectal (DRE), surtout si le patient a des difficultés progressives à uriner ou si son comportement mictionnel a changé;
- vérification du profil lipidique, du taux de cholestérol, LDL, HDL et des triglycérides;
- les patients souffrants de diabète doivent être suivis attentivement et la posologie d'insuline ou d'hypoglycémiant prise par voie orale doit être modifiée selon le cas (consultez la rubrique Interactions médicamenteuses).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

Les réactions anormales associées au médicament DELATESTRYL sont semblables à celles associées à d'autres androgènes.

Les réactions suivantes ont été identifiées lors de l'usage du DELATESTRYL en pratique clinique.

Tableau numéro 1

<i>Système de classification d'organes MedDRA (SOC)</i>	<i>Effets Indésirables Terme privilégié/Terme privilégié abrégé</i>
Troubles sanguins et du système lymphatique	Leucopénie; hémostase: saignement chez les patients suivant une anticoagulothérapie concomitante
Troubles d'ensemble et état du point d'injection	Inflammation au point d'injection
Troubles psychiques	Insomnie
Troubles psychiatriques	Accroissement de la libido, diminution de la libido, accoutumance (dépendance)
Troubles des reins et troubles urinaires	Irritabilité vésicale
Troubles du système reproductif et des seins	Atrophie des testicules, oligospermie, impuissance, priapisme, gynécomastie, épидидymite
Dermatose et troubles du tissu sous-cutané:	Urticaire, éruption cutanée, éruption vésiculeuse-bulleuse, acné

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

La sécurité et l'efficacité du médicament DELATESTRYL (oenanthate de testostérone pour injection) reposent sur les mises à l'essai depuis 1956 sur des patients canadiens.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

En plus des réactions anormales rapportées lors d'essais cliniques, les réactions anormales suivantes ont été identifiées lors de l'usage après-vente du médicament DELATESTRYL ainsi que les réactions à une thérapie de testostérone en général. Ces réactions proviennent de façon volontaire d'une population d'un nombre incertain. Ce n'est donc pas toujours possible d'évaluer exactement la fréquence des réactions ou d'établir un lien entre le médicament et la cause.

Tableau numéro 2 : Effets indésirables au médicament DELATESTRYL après commercialisation et effets indésirables observés lors d'une thérapie de testostérone en général

Système de classification d'organes MedDRA (SOC)	Effets indésirables au médicament
Troubles sanguins et du système lymphatique	Polycythémie, érythropoïèse anormale
Troubles cardiovasculaires	Tachycardie, fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Troubles endocriniens	Croissance accélérée anormale (croissance accélérée)
Troubles gastro-intestinaux	Nausée, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, saignement gastro-intestinal
Troubles d'ensemble et état au point d'injection:	Oedème, malaise, fatigue, sensation de brûlure au point d'injection, durcissement au point d'injection. Éruption au point d'injection, dermatite au point d'injection, vésication au point d'injection, érythème au point d'injection.
Troubles hépatobiliaires	Néoplasmes hépatiques, pélioïse hépatique
Troubles du système immunitaire	Réaction allergique, réaction d'hypersensibilité
Études	Croissance pondérale, concentration variable de testostérone, diminution de testostérone, essais anormaux de la fonction hépatique (p.ex. GGTP élevé), anomalies lipidiques
Troubles du métabolisme et de nutrition	Augmentation de l'appétit, taux anormaux des électrolytes (azote, potassium, phosphore, sodium), diminution du calcium dans l'urine, tolérance réduite au glucose, cholestérolémie élevée
Troubles squeletto-musculaires et du tissu conjonctif	Myalgie, arthralgie
Troubles psychiques	Insomnie, mal de tête, étourdissement
Troubles psychiatriques	Troubles de la personnalité, confusion, colère, comportement agressif, dépression, inquiétude, diminution de la libido, trouble cognitif
Troubles des reins et troubles urinaires	Dysurie, hématurie, incontinence, irritabilité vésicale

Système de classification d'organes MedDRA (SOC)	Effets indésirables au médicament
Troubles du système reproductif et des seins	Cancer de la prostate, prostate agrandie (bénin), accroissement d'androgène libre spécifique à la prostate, atrophie des testicules, épидидymite, oligospermie, priapisme, impuissance, puberté précoce, gynécomastie, mastodynie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, apnée du sommeil
Dermatose et troubles du tissu sous-cutané	Démangeaison, éruption cutanée, urticaire, éruption vésiculeuse-bulleuse, séborrhée, acné, alopecie, calvitie mâle, hirsutisme
Troubles vasculaires	Hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Insuline: Chez les patients diabétiques, les effets métaboliques des androgènes peuvent diminuer le titre de glucose dans le sang et, de ce fait, le besoin d'insuline.

Propranolol: Une étude pharmacocinétique publiée sur la testostérone pour injection a révélé que l'administration de cypionate de testostérone a résulté en une augmentation de l'élimination du propranolol chez la majorité des hommes ayant fait l'objet d'un test. Il n'est pas connu si cet effet pourrait se produire dans le cas du DELATESTRYL.

Corticostéroïdes: L'administration concomitante de la testostérone et de l'ACTH ou des corticostéroïdes pourrait accroître l'oedème. Ces médicaments devraient donc être administrés avec prudence surtout chez les patients souffrant de maladie cardiaque, rénale ou hépatique.

Anticoagulants: Les androgènes peuvent augmenter l'effet des anticoagulants oraux. La posologie de l'anticoagulant devra peut-être être réduite afin de maintenir une hypoprothrombinémie thérapeutique satisfaisante.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec de la nourriture n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Il a été établi que certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex. herbe de Saint Jean) disponibles en tant que produits vendus sans ordonnance pourraient avoir des

répercussions sur le métabolisme stéroïdique et, de ce fait, diminuer les concentrations de testostérone^{3,4} dans le plasma.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les androgènes peuvent diminuer le titre de la globuline reliant la thyroxine, résultant en une réduction du titre total de sérum T₄ et une augmentation de l'adsorption par résine de T₃ et T₄. Les titres d'hormones thyroïdiennes libres restent les mêmes cependant, et il n'y a aucune évidence clinique de dysfonctionnement de la thyroïde.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie et la durée du traitement au DELATESTRYL (oënanthate de testostérone pour injection) dépendront de l'âge du patient, du diagnostic et de la réaction au traitement ainsi que des réactions anormales. Lorsqu'elles sont bien administrées, les injections de DELATESTRYL sont bien tolérées.

En général, les doses totales de plus de 400 mg par mois ne sont pas requises puisque le médicament donne une action prolongée. Des injections plus fréquentes qu'à chaque deux semaines ne sont que rarement indiquées.

Posologie recommandée et modification posologique

En tant que thérapie de substitution pour les hommes atteints d'hypogonadisme, la posologie habituelle est de 100 à 400 mg à chaque quatre semaines.

Le groupe d'étude sur l'hypogonadisme AACE a suggéré le régime suivant de testostérone parentéral en tant que traitement pour l'hypogonadisme chez les patients mâles adultes⁵:

Le DELATESTRYL (oënanthate de testostérone) et le cypionate de testostérone sont des esters de testostérone à action prolongée, en suspension dans l'huile, afin d'en prolonger l'absorption. Les titres de pointe se manifestent après environ 72 heures de l'injection intramusculaire, puis il y a un déclin lent lors de la première et de la deuxième semaine qui suit.

Dans les cas de substitution complète des androgènes, le régime de testostérone doit être entre 50 mg et 100 mg d'oënanthate de testostérone administré par injection intramusculaire chaque 7 à 10 jours, donnant des titres quasi-normaux de testostérone entre les injections. Des intervalles plus espacés sont pratiques mais sont associés à des fluctuations plus importantes des titres de testostérone. Une posologie plus élevée de testostérone produit des effets à long terme et des titres de pointe plus élevés ainsi que des variances plus importantes entre les titres de pointe et le nadir de la testostérone. Il en résulte des symptômes changeants chez plusieurs patients.

L'usage de 100 à 150 mg de testostérone à chaque deux semaines est un compromis raisonnable. Un usage d'injections de 300 mg chaque trois semaines est associé à des variances plus importantes des titres de testostérone et cette posologie est d'habitude insuffisante pour assurer une réponse consistante. Suite à l'usage de ces régimes à intervalle plus long, plusieurs hommes auront des symptômes aigus durant la semaine précédant la prochaine injection. Dans de tels cas, l'on devrait essayer une posologie plus faible à intervalle plus rapproché.

À titre de repère, les titres de testostérone devraient être au-dessus de la plus basse limite du normal, dans la fourchette de 250 à 300 ng/dL, juste avant la prochaine injection. Des titres de pointe et des effets secondaires excessifs devraient aussi faire l'objet d'un suivi et devraient servir à corriger les régimes posologiques.

Lorsqu'une substitution complète des androgènes n'est pas nécessaire, les patients devraient recevoir des quantités moins importantes de testostérone. Une telle catégorie inclus les patients mâles adultes souffrant d'un début d'hypogonadisme prépubertaire, une puberté qui se manifeste pour la première fois durant la thérapie, des patients qui ont souvent besoin de conseils psychologiques, surtout lorsqu'une conjointe est aussi impliquée. Chez de tels patients, la thérapie de testostérone devrait débuter par une posologie de 50 mg à chaque 3 à 4 semaines et graduellement augmentée durant les mois suivants, à tolérance, jusqu'à un dosage maximal dans moins d'un an. Les hommes qui ont une hypertrophie prostatique bénigne décelable et qui souffrent d'hypogonadisme et de symptômes associés, devraient recevoir, au début, entre 50 et 100 mg de testostérone à chaque deux semaines et cette posologie devrait être maintenue, en suivant de près les symptômes urinaires et en procédant à des examens de la prostate. La thérapie peut être cessée si nécessaire.

Afin que le patient atteint d'hypogonadisme atteigne une virilité complète, il pourrait s'écouler de trois à quatre ans. Le suivi devrait se faire à intervalles de quatre à six mois afin d'évaluer le progrès, de revoir le régime et de déterminer s'il y a des complications ou des problèmes d'adaptation psychologique auxquels l'on doit s'adresser.

Administration

L'on doit prendre soin d'injecter le médicament profondément dans le muscle fessier en suivant les précautions normales relatives au mode d'administration intramusculaire. NOTA: L'usage d'une aiguille à injection mouillée ou d'une seringue mouillée peut rendre la solution opaque. Toutefois, ceci n'a aucun effet sur l'efficacité du médicament.

Dose oubliée

Si une injection a été manquée l'on doit en administrer une le plus tôt possible. Toutefois, s'il est presque temps pour la prochaine administration, oubliez l'injection manquée et administrez la prochaine injection tel que prévu.

SURDOSAGE

Les symptômes reliés à une surdose de testostérone ne sont pas connus. Aucun antidote spécifique n'est disponible. Un traitement symptomatique et de soutien devrait être prodigué.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

Testostérone et hypogonadisme

La testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), les androgènes endogènes, sont responsables de la croissance normale et du développement des organes sexuels mâles et pour l'entretien des caractéristiques sexuelles secondaires. Parmi ces effets, l'on compte la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum; le développement de la pilosité chez les mâles, telle la pilosité faciale, pubienne, thoracique et axillaire; le grossissement laryngien; l'épaississement des cordes vocales, les changements de la musculature corporelle; et la distribution des graisses.

L'hypogonadisme chez les hommes se manifeste par une sécrétion insuffisante de testostérone et se caractérise par des concentrations faibles de testostérone sérique. Les symptômes de l'hypogonadisme chez les hommes sont le manque d'appétit sexuel suivi ou non d'impuissance, la fatigue ou la perte d'énergie, la dépression, la régression des caractéristiques sexuelles secondaires et l'ostéoporose. L'hypogonadisme est un indicateur que l'ostéoporose puisse survenir chez les hommes.

Effets généraux des androgènes

Les médicaments de type androgène favorisent aussi la rétention d'azote, de sodium, de potassium, de phosphore et une excrétion urinaire de calcium diminuée.

Les androgènes sont reconnus pour augmenter l'anabolisme des protéines et diminuer le catabolisme des protéines. L'équilibre en azote s'améliore seulement lorsqu'il y a un apport suffisant en calories et en protéine. L'on attribue aux androgènes la stimulation de la production des globules rouges en facilitant la production de l'érythropoïétine.

Les androgènes sont responsables de la croissance augmentée lors de l'adolescence et de la cessation éventuelle de la croissance linéaire occasionnée par la fusion des centres de croissance épiphysaires. Chez les enfants, les androgènes exogènes accélèrent la croissance linéaire mais peuvent occasionner une avance disproportionnée dans la

maturité osseuse. Un usage prolongé d'androgènes peut occasionner une fusion des centres de croissance épiphysaires et mettre un terme au processus de croissance.

Lors d'une administration d'androgènes exogènes, la sécrétion de testostérone endogène peut être rétro-inhibée par de l'hormone lutéinisante hypophysaire (LH). À doses élevées d'androgènes exogènes, la spermatogénèse peut aussi être diminuée par rétro-inhibition par l'hormone folliculostimulante (FSH).

Pharmacocinétique

Le DELATESTRYL est une préparation stérile, à action prolongée d'un dérivé estérifié de l'hormone androgène naturelle, testostérone. Les esters de testostérone sont moins polaires que ceux de la testostérone libre. Les esters de testostérone dans l'huile pour injection intramusculaire subissent une lente désorption des lipides; donc, l'oenanthate de testostérone peut être administré à intervalles de deux à quatre semaines.

Absorption

Une étude a été faite afin de comparer les concentrations de testostérone sérique atteintes lors d'injection de doses équivalentes d'oenanthate de testostérone ou de cypionate de testostérone. De l'oenanthate de testostérone (194 mg) et du cypionate de testostérone (200 mg) ont été injectés pour que la quantité de testostérone non estérifiée soit la même dans les deux préparations (140 mg). Les concentrations de testostérone sérique étaient identiques suite à l'injection des deux préparations. Les concentrations ont augmenté brusquement, atteignant des concentrations maximales, trois fois au-dessus du niveau de base le premier et le deuxième jour suivant l'injection, puis diminuant graduellement par la suite, donc les concentrations de base ont été atteintes le dixième jour. Lors d'une étude précédente, les mêmes auteurs ont fait des recherches sur la testostérone sérique et sur les concentrations d'hormone LH chez des hommes normaux et chez ceux souffrant d'hypogonadisme suite à une injection de 250 mg d'oenanthate de testostérone. D'augmenter la dose d'injection de testostérone oenanthate de 194 mg à 250 mg n'a pas influencé la concentration maximale mais a plutôt influencé la durée de l'effet⁶.

Distribution

La testostérone qui circule est surtout liée dans le sérum à la globuline reliant l'hormone sexuelle (SHBG) et l'albumine. La fraction de testostérone reliée à l'albumine se dissocie facilement de l'albumine et est perçue comme étant bioactive. La portion de testostérone reliée à la globuline (SHBG) n'est pas perçue comme étant bioactive. Environ 40% de la testostérone du plasma est liée au SHBG, 2% est libre et le reste est lié à l'albumine et autres protéines. Le titre de SHBG dans le sérum et la concentration totale de testostérone déterminera la distribution des androgènes bioactifs et nonbioactifs.

Métabolisme

La demi-vie de la testostérone varie considérablement, entre dix et cent minutes, tel qu'indiqué dans la littérature.

La testostérone est transformée par métabolisme en plusieurs 17-cétostéroïdes par deux voies différentes. Les métabolites actifs principaux de la testostérone sont l'oestradiol et la dihydrotestostérone (DHT). La testostérone est transformée par métabolisme en DHT par l'enzyme stéroïdique 5-alpha réductase se trouvant dans la peau, le foie et les voies urogénitales du mâle. L'oestradiol est formé par un complexe d'enzyme aromatasase dans le cerveau, la graisse et les testicules. La DHT se lie avec plus grande affinité à la SHBG que ne le fait la testostérone. Dans bien des tissus, l'activité de la testostérone dépend de sa réduction à la DHT, laquelle se lie aux protéines récepteur du cytosol. Le complexe récepteur de stéroïde est transporté au noyau où il initie la transcription et les changements cellulaires relatifs à l'action androgénique. Dans les tissus reproductifs, la DHT se métabolise en androstanédiol 3- α et 3- β .

Excrétion

Environ 90% d'une dose de testostérone injectée intramusculairement est excrété dans l'urine sous forme de conjugués d'acide glucuronique et sulfurique de testostérone et de ses métabolites. Environ 6% d'une dose de testostérone injectée intramusculairement est excrété dans les matières fécales, pour la plupart sous forme non conjuguée. L'inactivation de la testostérone se produit surtout dans le foie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Le DELATESTRYL doit être entreposé dans un endroit à température maintenue entre 15°C et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le DELATESTRYL est une solution stérile d'oéanthate de testostérone, suspendue dans l'huile, pour injection intramusculaire. Ce médicament est disponible en dose de 200 mg par ml, d'une composition d'huile de sésame avec 0,5% de chlorobutanol comme agent de conservation. Disponible en fioles de verre de 5 ml de solution, scellées avec bouchons sans latex.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

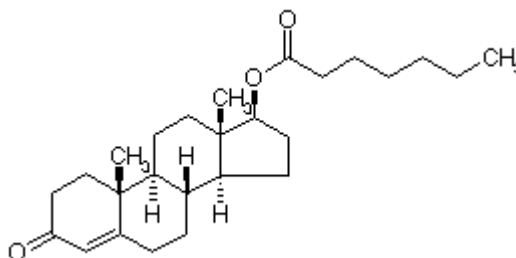
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Oenanthate de testostérone

Nom chimique : androst-4-en-one, 17-(1-oxoheptil)oxy-, (17 β)-.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₆H₄₀O₃, 400.59



Formule développée:

Propriétés physicochimiques: Poudre cristalline blanche ou blanche-jaunâtre. Cette poudre est inodore ou a une légère odeur caractéristique de l'acide heptanoïque. Presque insoluble dans l'eau; très soluble dans l'éther et l'alcool déshydratés; librement soluble dans les huiles grasses.

ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques ne sont pas disponibles.

La sécurité et l'efficacité du DELATESTRYL (solution d'oenanthate de testostérone pour injection) ont été prouvées puisqu'un usage clinique sur des patients canadiens depuis 1956 s'est déroulé sans incident.

RÉFÉRENCES

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):1995-2010.
2. Medras M, Filus A, Joskow P, Winowski J, Sicinska-Werner T. (2006) Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Research and Treatment* 96:263-265.
3. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J, Chavin KD. (2003) Effect of St. John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 290(11):1500-1504.
4. Donovan JL, DeVane CL, Lewis JG, Wang J, Ruan Y, Chavin KD, Markowitz JS. (2005) Effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: A pilot study. *Phytotherapy Research* 19:901-906.
5. AACE Medical guidelines for clinical practice for evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients: *Endocrine Practice* 2002; 8(No.6): 449.
6. Schulte-Beerbuhl M et al., Comparison of testosterone, dihydrotestosterone, luteinising hormone, and follicle-stimulating hormone in serum after injection of testosterone enanthate and testosterone cypionate. *Fertility and Sterility* (1980) 33.2: 201-203.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

 **DELATESTRYL***
(éнанthane de testostérone pour injection)

Ce dépliant est la troisième partie de « l'Information posologique » en trois parties. Il est conçu expressément pour les consommateurs. Ce dépliant traite l'information de façon sommaire. Si vous avez des questions particulières au sujet de ce médicament, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

L'usage :

Ce médicament a été prescrit par votre médecin puisque votre corps ne produit pas suffisamment de testostérone. Cette condition s'appelle l'hypogonadisme.

L'effet :

Le DELATESTRYL aide à élever la testostérone à la normale. Le médicament DELATESTRYL est introduit dans la circulation sanguine par l'intermédiaire d'injection intramusculaire.

Contre-indications :

- Si vous souffrez ou l'on pense que vous souffrez d'un cancer de la prostate ou du sein.
- Si l'action d'uriner est difficile, à cause d'une hypertrophie de la prostate.
- Si vous avez une allergie connue à une ou plusieurs des composantes [l'ingrédient actif est la testostérone qui peut être synthétisée du soja; (consultez la rubrique «**Ingrédients non médicinaux**» de cette section)].

Le DELATESTRYL **NE** devrait **PAS** servir en tant que médicament pour les **femmes**. Les femmes enceintes ou qui allaitent sont particulièrement à risque. La testostérone peut nuire au bébé à naître.

Ingrédient médicinal :

Énanthane de testostérone

Ingrédients non médicinaux :

huile de sésame
chlorobutanol

Posologie :

200 mg/mL de solution pour injection intramusculaire

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il y a peu d'information provenant des études cliniques sur l'usage de la testostérone pour les hommes plus âgés (plus de 65 ans) pour appuyer un usage sécuritaire à long terme.

L'utilisation est déconseillée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

La testostérone ne devrait pas être utilisée afin de perdre du poids et d'accroître le volume musculaire, ou d'améliorer la performance athlétique. Cela pourrait occasionner des problèmes de santé graves.

La testostérone ne devrait pas être utilisée comme thérapie pour la dysfonction sexuelle ou la stérilité chez les hommes.

Si les symptômes suivants s'appliquent à votre cas, veuillez consulter votre médecin avant d'utiliser le DELATESTRYL :

- si l'action d'uriner est difficile à cause d'une hypertrophie de la prostate. Les patients plus âgés peuvent être à plus grand risque de développer une hypertrophie de la prostate ou un cancer de la prostate;
- si vous souffrez d'un cancer de la prostate (confirmé ou soupçonné);
- si vous avez des problèmes de cœur ou de vaisseaux sanguins ou des antécédents de ces problèmes tel qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ou des caillots de sang dans les poumons ou les jambes.
- si vous souffrez d'une maladie du foie, des reins, ou du cœur;
- si vous souffrez d'hypertension;
- si vous souffrez de diabète;
- si vous avez des problèmes respiratoires durant le sommeil (apnée du sommeil).

Abus de médicaments et dépendance :

Le DELATESTRYL contient de la testostérone, une substance réglementée mentionnée à l'annexe G de la Loi sur les aliments et drogues.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments ou produits à base d'herbes médicinales, même ceux délivrés sans ordonnance.

Certains médicaments pouvant avoir une interaction avec le DELATESTRYL :

- L'insuline
- Les corticostéroïdes
- Le propranolol
- Le warfarine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle:

La dose habituelle est de 100 à 400 mg à chaque 4 semaines

Ce que vous devriez faire si vous oubliez de prendre une dose de DELATESTRYL :

Si vous avez oublié de prendre une dose, vous devriez consulter votre médecin.

Ce que vous devriez faire en case de surdose :

En cas de surdose, contacter immédiatement un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre régional antipoison, même si vous n'avez aucun symptôme

Ne partagez jamais votre médicament DELATESTRYL avec quiconque.

Chaque patient est unique. Votre médecin n'a prescrit le médicament DELATESTRYL que pour vous. Afin de profiter pleinement du médicament DELATESTRYL, il est nécessaire de le prendre exactement tel qu'il a été prescrit.

Il ne faut utiliser le médicament DELATESTRYL que pour les symptômes pour lesquels il a été prescrit. Si vous avez des questions ou des inquiétudes au sujet du traitement avec le DELATESTRYL, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ils peuvent répondre à vos questions et peuvent peut-être vous fournir de la documentation supplémentaire au sujet du médicament DELATESTRYL.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, le DELATESTRYL peut avoir des effets secondaires. Les effets secondaires ci-dessous ont été observés lors de la prise de produits comprenant de la testostérone:

- rythme cardiaque élevé ou irrégulier, caillots de sang dans les poumons ou les jambes ;
- irritation cutanée ou rougeurs ou une éruption cutanée au point d'injection;
- augmentation de l'angène prostatique spécifique (APS);
- hypertrophie de la prostate;
- augmentation du nombre de globules rouges (hématocrite et hémoglobine);
- acné;
- changement d'humeur, dépression;
- érection prolongée ou douloureuse;
- troubles du sommeil occasionnés par des problèmes respiratoires;
- agression ou comportement agressif;
- grossissement des seins et douleur aux seins;
- perte de cheveux et calvitie;
- pression artérielle élevée;

- prise de poids;
- mal de tête, étourdissement.

La liste précédente est incomplète. S'il y a des effets imprévus observés lors de la prise du médicament DELATESTRYL, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/Effets		Parlez à votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Courants	Symptômes urinaires (c.-à-d. changement dans la fréquence/la couleur, débit goutte à goutte, douleur lors de l'effort, effort excessif, écoulement lent, petites quantités)		✓	
Courants (après un usage prolongé)	Grossissement des seins ou seins douloureux		✓	
Rares	Crise cardiaque et accident cérébrovasculaire			
Rares	Œdème des chevilles et des jambes (chez les patients ayant des problèmes cardiaques, des reins ou du foie)			✓
Rares	Érections trop fréquentes ou d'une trop longue durée		✓	
Rares	Des problèmes du foie avec			

	symptômes incluant la nausée, les vomissements, ainsi qu'un teint de couleur jaunâtre ou plus foncé			✓
--	---	--	--	---

Dernière révision: 19 août 2014.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Le DELATESTRYL devrait être entreposé dans un endroit dont la température est maintenue entre 15°C et 30°C.

Gardez hors de portée des enfants et des animaux domestiques.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (ON)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que l'information posologique complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus :

en communiquant avec le promoteur : Valeant Canada S.E.C, au: 1 800 361-4261.

Ce dépliant a été rédigé par Valeant Canada S.E.C.