

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<C> **AXIRON[®]**

(solution topique de testostérone, 2 %)

30 mg par actionnement

Androgènes

© Eli Lilly Canada Inc.
3650, avenue Danforth
Toronto (Ontario) M1N 2E8

www.lilly.ca

Date de préparation :
Le 26 mai 2015

N^o de contrôle de la présentation : 181753

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	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
CONSERVATION ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

<c> AXIRON®
(solution topique de testostérone, 2 %)
30 mg par actionnement

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Topique	Solution à 2 %, 30 mg par actionnement	Alcool isopropylique, éthanol, octisalate, povidone

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AXIRON est un androgène indiqué pour l'hormonothérapie substitutive par la testostérone chez les hommes adultes présentant des états pathologiques associés à un manque ou à une absence de testostérone endogène (hypogonadisme).

AXIRON ne doit pas servir à traiter des symptômes non spécifiques évoquant un hypogonadisme si le déficit en testostérone n'a pas été démontré et si d'autres causes possibles des symptômes n'ont pas été exclues. Le déficit en testostérone doit être clairement démontré par des signes cliniques et confirmé par des épreuves biochimiques avant l'instauration de toute hormonothérapie substitutive par la testostérone, y compris le traitement par AXIRON.

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

Enfants (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- AXIRON n'est pas indiqué chez les femmes.
- **Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact entre leur peau et les points d'application chez les hommes. La testostérone peut être néfaste pour le fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies**

foetales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque d'exposition secondaire à la testostérone topique et Populations particulières).

Si la peau non lavée ou non couverte sur laquelle AXIRON a été appliqué ou si un vêtement exposé à AXIRON entre directement en contact avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, la région générale de contact sur la femme doit être lavée immédiatement avec de l'eau et du savon.

- Les androgènes sont contre-indiqués chez les hommes atteints d'un cancer connu ou soupçonné de la prostate ou du sein.
- AXIRON ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un de ses ingrédients, y compris à la testostérone synthétisée chimiquement à partir du soya (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

EXPOSITION SECONDAIRE À LA TESTOSTÉRONE

- **Des rapports font état d'une virilisation chez des enfants après une exposition secondaire à des produits de testostérone topique.**
- **Les enfants doivent éviter tout contact avec un point d'application non lavé ou non couvert chez des hommes utilisant AXIRON.**
- **Les fournisseurs de soins de santé doivent avertir les patients qu'il faut observer rigoureusement les instructions recommandées pour l'utilisation.**

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risque d'exposition secondaire à la testostérone topique. Il est recommandé d'observer rigoureusement les précautions ci-dessous afin de réduire au minimum le risque d'exposition secondaire à la testostérone provenant d'une peau traitée par AXIRON.)

Risque d'exposition secondaire à la testostérone topique

Lorsque des hommes utilisent de la testostérone topique, une exposition secondaire à la testostérone peut se produire chez des enfants et des femmes. Des cas d'exposition secondaire entraînant une virilisation chez des enfants ont été recensés dans des rapports de pharmacovigilance. Les signes et symptômes étaient une augmentation de la taille du pénis ou du clitoris, l'apparition de poils pubiens, une augmentation du nombre d'érections et de la libido, un comportement agressif et un âge osseux avancé. Dans la plupart des cas, ces signes et symptômes ont régressé après l'arrêt de l'exposition à la testostérone topique. Dans quelques cas, toutefois, les organes génitaux hypertrophiés n'ont pas tout à fait retrouvé une taille normale pour l'âge, et l'âge osseux est resté légèrement supérieur à l'âge chronologique.

Il faut signaler à un médecin les modifications inappropriées de la taille des organes génitaux ou l'apparition de poils pubiens ou d'une libido chez les enfants, de même que les changements de la distribution de la pilosité corporelle, une augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de

virilisation chez des femmes adultes. Un médecin doit aussi être informé d'une possible exposition secondaire à la testostérone topique. Le traitement par la testostérone doit être interrompu sur-le-champ jusqu'à ce que la cause de la virilisation soit déterminée.

Il est recommandé d'observer rigoureusement les précautions suivantes afin de réduire au minimum le risque d'exposition secondaire à la testostérone provenant d'une peau traitée par AXIRON :

- AXIRON ne doit être appliqué que sur les aisselles, et sur aucune autre partie du corps.
- Les enfants et les femmes doivent éviter les contacts avec les points d'application non lavés ou non couverts des hommes utilisant AXIRON.
- Les patients doivent se laver les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après avoir appliqué AXIRON.
- Les patients doivent couvrir les points d'application avec un vêtement (p. ex., un *tee-shirt*) une fois que la solution a séché.
- Avant toute situation où un contact peau-peau avec un point d'application est à prévoir, les patients doivent bien nettoyer les points d'application avec de l'eau et du savon pour les débarrasser de tout résidu de testostérone.
- Si une peau non lavée ou non couverte sur laquelle AXIRON a été appliqué entre directement en contact avec la peau d'une autre personne, la région générale de contact sur l'autre personne doit être lavée avec de l'eau et du savon le plus tôt possible.

Généralités

- On dispose de très peu de données d'essais cliniques qui tendent à confirmer l'efficacité et l'innocuité d'une utilisation prolongée d'AXIRON chez les hommes âgés (plus de 65 ans). On ne connaît pas les effets sur les taux d'affections de la prostate et de manifestations cardiovasculaires ni les résultats cliniques importants pour les patients.
- En l'absence de déficit de testostérone avéré, il ne faut pas employer AXIRON pour améliorer la composition corporelle, accroître la masse osseuse, musculaire et maigre et réduire la masse adipeuse totale. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies. De graves problèmes néfastes pour la santé à long terme pourraient se déclarer.
- Il n'a pas été démontré qu'AXIRON est sûr et efficace pour améliorer la performance athlétique. En raison du risque d'effets indésirables graves pour la santé, ce médicament ne doit pas être utilisé à de telles fins.
- En l'absence de déficit de testostérone avéré, l'hormonothérapie substitutive par la testostérone ne doit pas servir au traitement d'un dysfonctionnement sexuel.
- L'hormonothérapie substitutive par la testostérone n'est pas un traitement pour l'infertilité masculine.
- Après l'application d'AXIRON, il faut laisser sécher complètement le produit avant de fumer ou de se trouver près d'une flamme nue.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes qui allaitent :

Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact entre leur peau et les points d'application d'AXIRON chez les hommes. La testostérone peut être néfaste pour le fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. Si la peau non lavée ou non couverte sur laquelle AXIRON a été appliqué ou si un vêtement exposé à AXIRON entre directement en contact avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, la région générale de contact sur la femme doit être lavée immédiatement avec de l'eau et du savon (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants (< 18 ans) :

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

L'androgénothérapie doit être prescrite avec prudence à des garçons ayant un hypogonadisme qui cause un retard pubertaire. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans produire de gain compensateur de la croissance linéaire. Cet effet indésirable peut nuire à l'atteinte de la taille adulte. Plus l'enfant est jeune, plus le risque de compromettre la taille adulte finale est grand. On doit surveiller étroitement l'effet des androgènes sur la maturation osseuse en évaluant l'âge osseux du poignet et de la main à intervalles réguliers.

Personnes âgées (> 65 ans) :

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

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

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

Carcinogenèse

Prostate : Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie de la prostate et de cancer de la prostate (voir Populations particulières – Personnes âgées). Chez les hommes de 40 ans ou plus ayant un taux d'APS initial > 0,6 ng/mL, il est recommandé d'effectuer un toucher rectal de la prostate et de mesurer le taux d'APS avant le début du traitement, après 3 à 6 mois et, par la suite, selon les lignes directrices cliniques pour le dépistage du cancer de la prostate.

Sein : Une androgénothérapie de longue durée peut accroître le risque d'apparition d'un cancer du sein chez les patients.

Foie : L'emploi prolongé de fortes doses d'androgènes 17-alpha-alkylés actifs oraux (p. ex., méthyltestostérone) a été associé à des effets indésirables graves sur le foie (péliohe hépatique, néoplasmes hépatiques, hépatite cholestatique et ictère). La péliohe hépatique est une complication qui peut mettre la vie en danger ou être mortelle. Un traitement de longue durée par l'énanthate de testostérone administré par voie intramusculaire, qui augmente les taux sanguins pendant de longues périodes, a produit de multiples adénomes hépatiques. Ces effets indésirables n'ont pas été signalés avec AXIRON.

Os : Les patients ayant des métastases osseuses sont exposés à un risque d'exacerbation d'une hypercalcémie/hypercalciurie s'ils reçoivent une androgénothérapie concomitante. Une surveillance régulière des concentrations de calcium sérique est recommandée chez ces patients.

Effets cardiovasculaires

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

L'œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive, peut être une complication grave chez les patients ayant une maladie cardiaque, rénale ou hépatique préexistante. Il peut être nécessaire de prescrire un diurétique, en plus de cesser d'administrer le médicament.

Des études menées après la commercialisation du médicament semblent indiquer un risque accru de manifestations cardiovasculaires graves, notamment d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, associées au traitement par la testostérone. Il importe d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients (comme une cardiopathie ischémique existante) ou les antécédents de manifestations cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque) avant d'entreprendre un traitement par la testostérone. Il faut également surveiller les patients de près tout au long du traitement par la testostérone afin de déceler toute manifestation cardiovasculaire grave.

Dépendance/tolérance

AXIRON contient de la testostérone, une substance contrôlée inscrite dans l'Annexe G selon la définition énoncée dans la *Loi sur les aliments et drogues*.

Système endocrinien et métabolisme

Des modifications de la sensibilité à l'insuline, de la tolérance au glucose, de l'équilibre glycémique, de la glycémie et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) ont été signalées avec les androgènes. Chez les patients diabétiques, les besoins en médicaments peuvent changer.

L'hypercalcémie/hypercalciurie (due à des tumeurs cancéreuses) peut être exacerbée par une androgénothérapie. Les androgènes doivent être prescrits avec prudence aux patients atteints de cancer qui sont sujets à une hypercalcémie (et à une hypercalciurie associée). Une surveillance régulière des concentrations de calcium sérique est recommandée chez les patients exposés à un

risque d'hypercalcémie/hypercalciurie. Une hypercalcémie peut survenir chez les patients immobilisés. Le cas échéant, il faut cesser d'administrer le médicament.

Appareil génito-urinaire

Un traitement par des androgènes accroît le risque d'aggravation des signes et symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

Hématologie

Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite (afin de pouvoir déceler une polyglobulie) chez les patients sous androgénothérapie de longue durée (voir Surveillance et examens de laboratoire). Les hommes ayant un hématocrite > 50 % doivent subir une évaluation clinique plus poussée avant qu'un traitement par la testostérone soit envisagé. Si l'hématocrite est > 54 %, le traitement par la testostérone doit être interrompu tant que l'hématocrite n'aura pas baissé jusqu'à une valeur sûre.

Les dérivés alkylés oraux de la testostérone, tels que la métandiène, réduiraient la dose nécessaire d'anticoagulants oraux (p. ex., warfarine). Les patients qui reçoivent une anticoagulothérapie par voie orale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, surtout au début et à la fin d'un traitement par des androgènes (voir Interactions médicament-médicament).

Appareil respiratoire

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

Fonctionnement sexuel/reproduction

- Une gynécomastie peut apparaître et parfois persister chez les patients traités par des androgènes pour un hypogonadisme.
- Un priapisme ou une stimulation sexuelle excessive est un effet possible.
- Une oligospermie peut survenir après un traitement prolongé ou l'administration de doses excessives.

Peau

Des changements de la distribution de la pilosité corporelle, une augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de virilisation chez une partenaire ou toute personne (y compris un enfant) exposée au médicament par des contacts peau-peau doivent être signalés à un médecin.

Des réactions au point d'application associées à la testostérone prise par voie transdermique peuvent se manifester sous forme d'irritation cutanée (dont un érythème, un durcissement ou une sensation de brûlure).

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut surveiller régulièrement l'état (notamment les taux de testostérone sérique) des patients pour s'assurer d'une réponse adéquate au traitement.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur les taux de testostérone normaux selon l'âge. Le taux normal de testostérone sérique pour les jeunes hommes non atteints d'hypogonadisme est d'environ 10,4 à 36,4 nmol/L (300 à 1 050 ng/dL). Cependant, il faut tenir compte du fait que les taux de testostérone physiologique (moyenne et plage) diminuent avec l'âge. Les hommes qui ont des taux inférieurs à leur plage de référence mesurée en laboratoire et qui éprouvent des symptômes sont des candidats pour une hormonothérapie substitutive par la testostérone et doivent être évalués en tant que tels.

Les examens de laboratoire suivants, effectués systématiquement, sont recommandés aux fins de détection et de traitement des effets indésirables :

- Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite (pour détecter la polyglobulie). Si l'hématocrite est > 50 %, une évaluation clinique plus poussée s'impose avant qu'un traitement par la testostérone soit envisagé.
- Épreuves fonctionnelles hépatiques, pour la détection de l'hépatotoxicité liée à l'utilisation des androgènes.
- Mesure du taux d'APS, toucher rectal, surtout si les mictions deviennent plus difficiles ou si les habitudes mictionnelles changent. Chez les hommes de 40 ans ou plus ayant un taux initial d'APS > 0,6 ng/mL, une mesure du taux d'APS et un toucher rectal de la prostate sont recommandés avant le début du traitement, après 3 à 6 mois et, par la suite, selon les lignes directrices fondées sur des données probantes pour le dépistage du cancer de la prostate.
- Bilan lipidique, cholestérol total, cholestérol à lipoprotéines de faible intensité (C-LDL), cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et triglycérides.
- Les patients diabétiques doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux et leur dose d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux doit être ajustée en conséquence (voir Interactions médicament-médicament).

EFFETS INDÉSIRABLES

Essais cliniques menés chez des hommes atteints d'hypogonadisme

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables liés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et en calculer les taux approximatifs.

Le tableau 1 indique la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement qui ont été signalés par les patients ayant reçu AXIRON pendant au plus 120 jours (n = 155) ou 180 jours (n = 71), à des doses allant de 30 à 120 mg par jour durant une étude de phase 3. Ces données

reflètent principalement l'expérience acquise avec une dose de 60 mg de testostérone, qui a été la dose initiale pour tous les patients et la dose d'entretien pour 117 des 155 sujets.

Tableau 1. Effets indésirables survenus en cours de traitement chez des patients ayant reçu AXIRON pendant au plus 120 jours (n = 155) et au plus 180 jours (n = 71), à des doses allant de 30 à 120 mg par jour

Effet indésirable	Traitement de 120 jours par AXIRON (n = 155)	Traitement de 180 jours par AXIRON (n = 71)
	Nombre (%) de patients	Nombre (%) de patients
Irritation au point d'application	11 (7 %)	6 (8 %)
Érythème au point d'application	8 (5 %)	5 (7 %)
Céphalées	8 (5 %)	4 (6 %)
Hématocrite accru	6 (4 %)	5 (7 %)
Diarrhée	4 (3 %)	3 (4 %)
Vomissements	4 (3 %)	3 (4 %)
Augmentation du taux d'APS	2 (1 %)	3 (4 %)

D'autres effets indésirables moins fréquents, souvent associés aux applications topiques ou à la testostérone, ont été signalés par au moins 2 sujets : œdème au point d'application, chaleur au point d'application, hémoglobininémie accrue, taux accru d'APS, élévation de la tension artérielle, taux accru de testostérone sérique, glycémie accrue, acné, colère et anxiété. Les effets indésirables suivants ont été signalés par moins de 1 % des sujets de l'essai de 120 jours : asthénie, labilité émotionnelle, taux accru de testostérone sérique, érythème (général), folliculite, anxiété, larmolement accru, sensibilité mammaire, hypertension, néoplasme de la prostate et numération érythrocytaire élevée.

Les effets indésirables ont généralement été signalés peu après le début du traitement et ont été passagers. La plupart ont été déclarés comme étant légers, certains comme étant d'intensité modérée et très peu comme étant graves/sérieux.

Cinq patients ont abandonné l'essai de 120 jours et sa prolongation à 180 jours en raison d'effets indésirables : (a) thrombophlébite superficielle, (b) mélanome malin, (c) peau sèche et érythème, (d) labilité émotionnelle et colère, et (e) irritation au point d'application. Les effets (d) et (e) ont été considérés comme étant probablement liés au traitement par la testostérone. D'autres patients ont quitté l'étude après avoir eu des résultats anormaux aux examens de laboratoire. Chez sept patients, l'hématocrite a dépassé 54 % dans un ou des échantillons prélevés à différents moments. Tous avaient un hématocrite en deçà de 51 % au début de l'étude. Cinq de ces sept patients ont cessé de participer à l'étude.

Soixante et onze (71) patients ont poursuivi le traitement par AXIRON pendant deux autres mois aux fins d'évaluation de l'innocuité pour la peau. L'irritation cutanée a généralement été légère et sa fréquence après 6 mois de traitement a été à peu près la même que chez les patients traités pendant 120 jours.

Aucun patient n'a signalé d'effets indésirables sérieux considérés comme liés au traitement durant soit l'essai de 120 jours, soit la phase de prolongation à 180 jours. Trois cas d'effets indésirables sérieux non liés au traitement ont été observés au cours de ces essais : appendicite, hépatite C et cancer de la prostate.

Durant l'essai clinique de 120 jours, les taux moyens d'APS ont augmenté de $0,13 \pm 0,68$ ng/mL par rapport aux valeurs initiales. À la fin de l'essai clinique prolongé à 180 jours, les taux moyens d'APS avaient subi une hausse globale de $0,1 \pm 0,54$ ng/mL.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

Selon les publications médicales et les données obtenues après la commercialisation, l'utilisation d'AXIRON ou du traitement par la testostérone peut être associée aux effets indésirables énumérés ci-dessous.

Troubles sanguins et du système lymphatique : élévation de la créatininémie; polyglobulie.

Troubles cardiovasculaires : tachycardie, fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde.

Troubles endocriniens : augmentation du caractère masculin de la distribution de la pilosité; hirsutisme.

Troubles généraux et affections liées au point d'administration : malaise.

Troubles hépatobiliaires : taux d'enzymes hépatiques anormaux/résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, notamment pour les taux de bilirubine.

Examens : diminution du taux de cholestérol HDL.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : variations des taux d'électrolytes (potassium, sodium, chlorure, phosphate inorganique) durant un traitement par une forte dose ou de longue durée; augmentation de l'appétit.

Troubles musculosquelettiques : spasmes musculaires; crampes musculaires; myalgie.

Troubles du système nerveux : amnésie; hyperesthésie; altération de l'odorat; dysgueusie.

Troubles psychiatriques : dépression; troubles de l'humeur; nervosité; hostilité.

Troubles rénaux et urinaires : trouble de la miction; infection des voies urinaires, obstruction des voies urinaires.

Troubles du système reproducteur et des seins : mastodynie, mamelons sensibles; troubles de la prostate; érection pénienne spontanée; changements de la libido; augmentation de la fréquence des érections; priapisme; réduction de la taille des testicules/atrophie testiculaire.

Troubles de l'appareil respiratoire : dyspnée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, urticaire, seborrhee; decoloration des poils.

Troubles vasculaires : reduction de la tension arterielle diastolique; bouffees vasomotrices; vasodilatation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Insuline : Chez les patients diabétiques, les effets métaboliques des androgènes peuvent réduire la glycémie et, par conséquent, les besoins en insuline.

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

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

Anticoagulants : Les androgènes peuvent augmenter la sensibilité aux anticoagulants pris par voie orale. Il peut être nécessaire de réduire la dose de l'anticoagulant pour maintenir une hypoprotrombinémie thérapeutique satisfaisante.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-plante médicinale

Des rapports publiés indiquent que certains produits à base de plantes médicinales (p. ex., millepertuis) qui sont vendus sans ordonnance pourraient interférer avec le métabolisme des stéroïdes et ainsi diminuer les taux de testostérone plasmatique.

Effets du médicament sur les examens de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire les taux de globuline fixant la thyroxine (T4), d'où un abaissement des taux sériques de T4 totale et une fixation accrue de la liothyronine (T3) et de la T4 sur une résine. Les taux d'hormones thyroïdiennes libres demeurent toutefois inchangés, et il n'existe aucune donnée clinique probante témoignant d'un dysfonctionnement de la thyroïde.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie et ajustement de la dose

La dose initiale recommandée de la solution topique AXIRON (testostérone) est de 60 mg de testostérone (2 actionnements de pompe), appliquée une fois par jour. AXIRON est offert en pompe-doseuse pouvant libérer 90 mL de solution en 60 actionnements dosés. Chaque actionnement de pompe libère 30 mg de testostérone dans 1,5 mL de solution.

La dose habituelle de solution topique AXIRON est de 60 mg de testostérone (2 actionnements de pompe) appliquée une fois par jour sur la peau de l'aisselle, de préférence à la même heure chaque matin, sur une peau propre, sèche et intacte.

Il faut mesurer les concentrations de testostérone sérique après le début du traitement et au moins 14 jours après l'instauration du traitement ou un ajustement de la dose, de 2 à 8 heures après l'administration, pour s'assurer que les concentrations atteignent la plage cible de 10,4 à 36,4 nmol/L (300 à 1 050 ng/dL).

Si la concentration de testostérone sérique mesurée est inférieure à 10,4 nmol/L (300 ng/dL), la dose quotidienne de testostérone doit être portée de 60 mg (2 actionnements de pompe) à 90 mg (3 actionnements de pompe) ou de 90 mg à 120 mg (4 actionnements de pompe). Si la concentration sérique de testostérone excède 36,4 nmol/L (1 050 ng/dL), la dose quotidienne de testostérone doit être réduite de 60 mg (2 actionnements de pompe) à 30 mg (1 actionnement de pompe), selon les directives d'un médecin. Si la concentration de testostérone sérique excède chaque fois 36,4 nmol/L (1 050 ng/dL) à la plus faible dose quotidienne de 30 mg (1 actionnement de pompe), il faut cesser le traitement par AXIRON.

Instructions concernant l'administration

AXIRON est une solution appliquée sur l'aisselle à l'aide d'un applicateur sans contact. AXIRON ne doit être appliqué sur aucune autre partie du corps. Après avoir appliqué la solution, les patients doivent laisser sécher le point d'application pendant environ 2 minutes avant d'enfiler un vêtement. Ils ne doivent pas s'approcher d'un feu ou de flammes ni fumer avant que la solution soit sèche puisque les produits à base d'alcool, dont AXIRON, sont inflammables.

Les patients peuvent utiliser un déodorant ou un antisudorifique conçu pour les aisselles avant ou après avoir appliqué AXIRON, dans le cadre de leur routine normale. Les antisudorifiques et les déodorants n'ont pas d'effet important sur l'absorption de la testostérone contenue dans AXIRON (voir ESSAIS CLINIQUES). Si les patients utilisent un antisudorifique ou un déodorant en « bâton » ou « à bille », ils doivent l'appliquer avant AXIRON afin de ne pas contaminer leur produit en bâton ou à bille.

Pour leur première utilisation d'AXIRON, les patients doivent avoir pour consigne d'amorcer la pompe en l'enfonçant 3 fois et de jeter la solution projetée directement dans un bassin, un lavabo ou une toilette et de bien rincer pour enlever tout le liquide. Ils doivent faire cet amorçage seulement avant la première utilisation de chaque pompe. Après l'amorçage, ils doivent enfoncer complètement la pompe une fois (1 actionnement) pour libérer 30 mg de testostérone directement dans l'embout applicateur.

En tenant l'applicateur droit, les patients doivent le placer sur l'aisselle et le glisser en un mouvement uniforme *vers le bas et vers le haut* de l'aisselle. Si la solution coule, elle peut être récupérée avec l'embout applicateur. Il ne faut pas frotter la peau avec les doigts ou la main pour faire pénétrer la solution.

Le fait de couvrir la région d'application du traitement avec un vêtement (p. ex., une chemise) lorsque la solution de testostérone a séché est une méthode efficace pour réduire le transfert de la testostérone d'une personne à une autre.

Les études *in vitro* sur AXIRON montrent que 97 % de la dose mentionnée est administrée sur la peau à l'aide du système combinant une pompe et un applicateur. Les doses qui nécessitent plus d'un actionnement de pompe doivent être appliquées par paliers de 30 mg, comme il est expliqué dans le tableau 2.

Tableau 2. Technique d'application d'AXIRON

Dose quotidienne prescrite de testostérone	Nombre d'actionnement(s) de pompe	Application
30 mg	1 (1 fois par jour)	Appliquer une fois sur une seule aisselle (gauche OU droite).
60 mg	2 (1 fois par jour)	Appliquer une fois sur l'aisselle gauche puis appliquer une fois sur l'aisselle droite.
90 mg	3 (1 fois par jour)	Appliquer une fois sur l'aisselle gauche et une fois sur l'aisselle droite, laisser sécher le produit et appliquer de nouveau une fois sur l'aisselle gauche OU sur l'aisselle droite.
120 mg	4 (1 fois par jour)	Appliquer une fois sur l'aisselle gauche et une fois sur l'aisselle droite, laisser sécher le produit et appliquer une autre fois sur l'aisselle gauche ET une autre fois sur l'aisselle droite.

Pour qu'une dose totale de 60 mg de testostérone soit atteinte, le processus est répété et une deuxième dose de 30 mg de testostérone (1 actionnement de pompe) est appliquée sur l'autre aisselle. Si la dose prescrite de testostérone est de 90 mg, le processus est le même, mais requiert 3 applications. Pour une dose de 120 mg de testostérone, 4 applications sont nécessaires en alternance sur l'aisselle gauche et l'aisselle droite. Si une même aisselle doit être traitée deux fois, il faut la laisser sécher complètement avant d'y appliquer une autre dose d'AXIRON.

Après l'utilisation, les patients doivent rincer l'applicateur sous l'eau courante et l'assécher en le tapotant avec un papier-mouchoir. Ils doivent ensuite remettre l'applicateur et le capuchon sur le flacon pour la conservation.

Après l'application d'AXIRON, les patients doivent se laver les mains à fond avec de l'eau et du savon (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Les symptômes d'une surdose de testostérone ne sont pas connus. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement d'un surdosage consisterait à laver le point d'application et à cesser l'utilisation d'AXIRON, et à administrer les soins symptomatiques et de soutien appropriés.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La solution topique AXIRON (testostérone) est une solution claire, incolore et non parfumée contenant 30 mg de testostérone par 1,5 mL de solution AXIRON pour administration topique par l'aisselle. AXIRON permet une libération transdermique continue de testostérone, le principal androgène endogène circulant.

Mode d'action

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

L'hypogonadisme masculin est dû à une sécrétion insuffisante de testostérone et se caractérise par de faibles concentrations de testostérone sérique. L'hypogonadisme masculin est associé aux symptômes suivants, entre autres : perte de désir sexuel avec ou sans dysfonctionnement érectile, fatigue et baisse d'énergie, dépression/troubles de l'humeur et symptômes de dépression, régression de certains caractères sexuels secondaires et ostéoporose, faiblesse, irritabilité et perte de motivation. Malgré l'absence de relations de causalité établies, il existe des liens entre l'hypogonadisme et la dépression, l'ostéoporose, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, la maladie cardiovasculaire et le taux accru de mortalité chez les hommes. L'hypogonadisme est un facteur de risque d'ostéoporose chez les hommes.

L'hypogonadisme masculin (congénital ou acquis) a deux causes principales. L'hypogonadisme primaire est attribuable à des anomalies des gonades, telles que le syndrome de Klinefelter ou l'aplasie des cellules interstitielles des testicules, alors que l'hypogonadisme secondaire résulte de l'incapacité de l'hypothalamus (ou de l'hypophyse) de produire une quantité suffisante de gonadotrophines (hormone de stimulation folliculaire [HSF] et hormone lutéinisante [LH]).

Pharmacodynamie

Effets généraux des androgènes :

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

Les androgènes augmenteraient l'anabolisme des protéines et réduiraient le catabolisme des protéines. Le bilan azoté est amélioré seulement lorsque l'apport de calories et de protéines est suffisant. Les androgènes stimuleraient la production de globules rouges en augmentant la production d'érythropoïétine.

Les androgènes sont à l'origine de la poussée de croissance qui survient à l'adolescence et de l'arrêt subséquent de la croissance linéaire après la soudure des cartilages de conjugaison. Chez les enfants, les androgènes exogènes accélèrent la vitesse de croissance linéaire, mais peuvent

causer un avancement disproportionné de la maturation osseuse. Une utilisation prolongée peut entraîner la soudure des cartilages de conjugaison et l'arrêt du processus de croissance.

Durant l'administration exogène d'androgènes, la libération de testostérone endogène peut être inhibée par une rétro-inhibition de la LH. À de fortes doses d'androgènes exogènes, la spermatogenèse peut aussi être supprimée par une rétro-inhibition de la HSF, sécrétée par l'hypophyse.

Pharmacocinétique

Absorption

AXIRON libère la testostérone physiologique circulante à un taux qui avoisine la plage de concentrations normales de 10,4 à 36,4 nmol/L (300 à 1 050 ng/dL) mesurée chez des hommes en santé. AXIRON assure une libération continue de testostérone tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures après l'application sur l'aisselle.

AXIRON est une solution qui sèche rapidement. Sur la peau, l'éthanol et l'alcool isopropylique s'évaporent en laissant la testostérone et l'octisalate. La peau agit comme un réservoir à partir duquel la testostérone est libérée dans la circulation générale au fil du temps. À l'état d'équilibre, la concentration sérique maximale observée de testostérone est atteinte après une période médiane d'environ 6 heures. En général, les concentrations sériques d'équilibre sont obtenues après environ 1 semaine d'administration quotidienne.

Lorsque AXIRON est appliqué à une dose quotidienne de 60 mg, des mesures de suivi effectuées 15, 60 et 120 jours après le début du traitement ont confirmé que les concentrations sériques moyennes de testostérone se maintiennent généralement dans la plage eugonadique (figure 1). Chez les patients utilisant AXIRON à une dose de 60 mg, 1 fois par jour, la concentration quotidienne moyenne (C_{moy}) de testostérone (\pm écart-type [É.-T.]) a été de 15,8 (\pm 7,7) nmol/L [456 (\pm 226) ng/dL] et de 17,6 (\pm 6,1) nmol/L [506 (\pm 175) ng/dL] le jour 15 et le jour 120, respectivement.

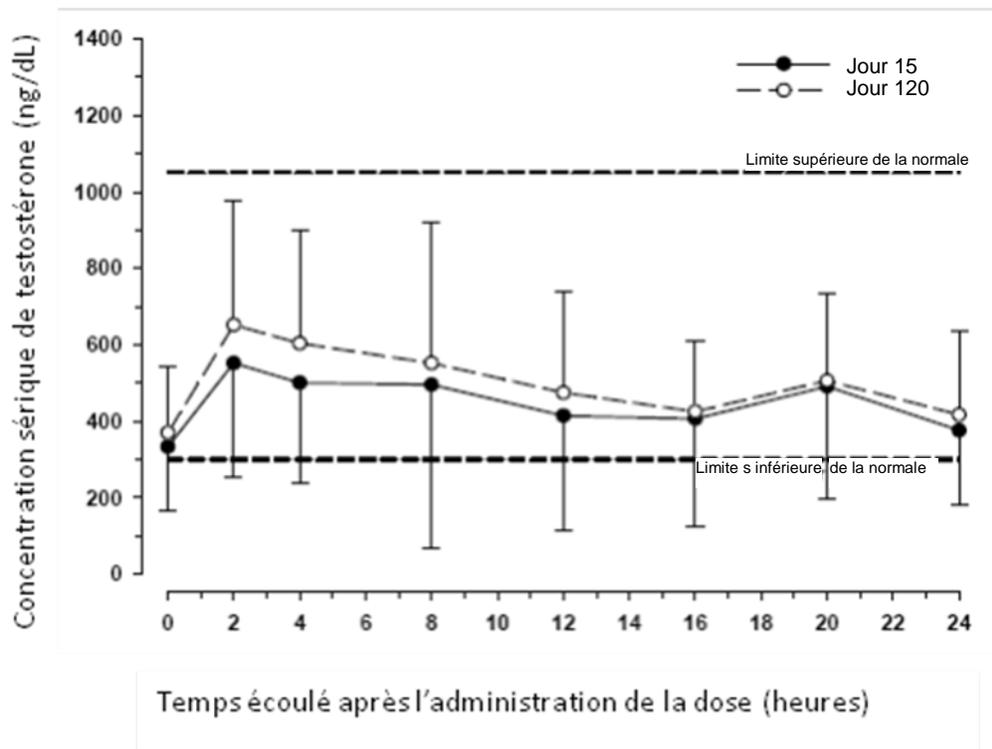


Figure 1. Concentrations sériques moyennes (\pm É.-T.) de testostérone les jours 15 et 120 chez les patients après l'application d'AXIRON à 60 mg, 1 fois par jour

Distribution

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

Métabolisme

Les valeurs rapportées pour la demi-vie de la testostérone varient considérablement dans les publications médicales, allant de 10 à 100 minutes. La testostérone est convertie en divers 17-cétostéroïdes par deux voies différentes. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'estradiol et la DHT.

Les concentrations de la DHT ont augmenté en même temps que celles de la testostérone (T) au cours du traitement par AXIRON, les concentrations moyennes étant maintenues dans la plage normale les jours 15, 60 et 120. Le rapport DHT/T moyen à l'état d'équilibre est resté dans les limites normales et s'est situé entre 0,17 et 0,26 pour toutes les doses les jours 15, 60 et 120.

Excrétion

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

Populations et situations particulières

Chez les patients traités par AXIRON, on n'observe pas de différences liées à l'âge, à la cause de l'hypogonadisme ou à l'indice de masse corporelle lorsqu'on mesure la concentration sérique quotidienne moyenne de testostérone à l'état d'équilibre.

Comme il n'y a pas eu d'études en bonne et due forme chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, l'emploi d'AXIRON n'est pas recommandé chez les hommes ayant des affections hépatiques ou rénales graves.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il ne faut pas placer l'emballage près d'un feu, de flammes ou d'une personne qui fume, car les produits à base d'alcool, dont la solution topique de testostérone à 2 %, sont inflammables.

Mise au rebut : Les flacons et applicateurs utilisés AXIRON doivent être jetés dans les ordures ménagères d'une manière qui prévient l'application ou l'ingestion accidentelle par des membres de la maisonnée, en particulier les femmes qui allaitent, les femmes enceintes et les enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

AXIRON (solution topique de testostérone, 2 %) est présenté sous forme de solution monophasique claire et incolore contenant 30 mg de testostérone dans 1,5 mL de solution pour administration topique sur l'aisselle. AXIRON est conditionné en pompe-doseuse contenant 110 mL et pouvant libérer 90 mL en 60 actionnements dosés de pompe. Chaque pompe-doseuse vient avec un applicateur. La tête de l'applicateur est faite de silicone.

Ingrédient actif : testostérone

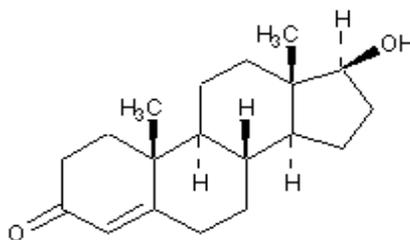
Ingrédients non médicinaux : alcool isopropylique, éthanol, octisalate, povidone

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Testostérone
Nom chimique :	17 β -hydroxyandrost-4-èn-3-one
Formule moléculaire :	C ₁₉ H ₂₈ O ₂
Masse moléculaire :	288,43
Formule développée :	



Testosterone
Testosterone

Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre cristalline blanche à quasi blanche
Solubilité :	Soluble dans l'acétone, le dioxane et les huiles végétales
- eau :	Pratiquement insoluble
- alcool déshydraté :	1 partie dans 6 parties d'alcool déshydraté
- chloroforme :	1 partie dans 2 parties de chloroforme
- éther :	1 partie dans 100 parties d'éther
Numéro de registre CAS :	58-22-0
Point de fusion :	De 153 à 157 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études cliniques chez les hommes atteints d'hypogonadisme

AXIRON a été évalué au cours d'un essai multicentrique ouvert de 120 jours auquel 155 hommes atteints d'hypogonadisme ont été admis. Les patients avaient reçu la consigne d'appliquer AXIRON sur une peau nue, propre, sèche et intacte. La solution était appliquée sur la région axillaire. Les patients ne devaient pas modifier leurs habitudes en matière d'hygiène corporelle, p. ex., rasage des aisselles. Durant la période initiale de traitement (jours 1 à 15), 143 patients ont été traités par AXIRON à 60 mg, 1 fois par jour. Le jour 45, la dose a été maintenue, augmentée ou réduite, selon les taux moyens de testostérone sérique mesurés chez les patients le jour 15 et calculés sur 24 heures. Le jour 90, la dose a été maintenue, augmentée ou réduite, selon les taux moyens de testostérone sérique mesurés chez les patients le jour 60 et calculés sur 24 heures. Le jour 120, 75 % des patients ayant répondu au traitement ont fini l'étude avec la dose initiale de 60 mg d'AXIRON, 2 % avec la dose de 30 mg, 17 % avec la dose de 90 mg et 6 % avec la dose de 120 mg.

Chez les sujets qui avaient fourni suffisamment de données pour l'analyse le jour 120, 84,1 % avaient un taux moyen de testostérone sérique dans la plage normale de 10,4 à 36,4 nmol/L (300 à 1 050 ng/dL). Le jour 15, 76,1 % des sujets avaient des taux de testostérone totale dans la plage normale et le jour 60, leur proportion avait grimpé à 84,8 %. Chez les sujets qui avaient eu besoin d'une dose plus forte de 90 mg (n = 20) ou de 120 mg (n = 7) pour atteindre des taux situés dans la plage eugonadique, les concentrations moyennes de testostérone le jour 120 ont été à peu près les mêmes que chez ceux qui avaient continué de recevoir la dose de 60 mg, 1 fois par jour. De plus, après les majorations de la dose, la fréquence observée de taux supérieurs à 1 050 ng/dL n'a pas augmenté.

Le tableau 3 résume les concentrations moyennes de testostérone les jours 15, 60 et 120 chez les patients qui ont répondu au traitement par AXIRON.

Tableau 3. Concentrations moyennes de testostérone sérique à l'état d'équilibre (± É.-T.) les jours 15, 60 et 120 chez les patients ayant répondu au traitement le jour 120

	Jour 15 (n = 116)	Jour 60 (n = 116)	Jour 120 (n = 116)
C_{moy} (nmol/L)	15,7 (± 5,8)	17,3 (± 7,1)	17,5 (± 4,8)
C_{max} (nmol/L)	25,2 (± 15,1)	29,9 (± 22,5)	28,5 (± 11,6)
C_{min} (nmol/L)	9,2 (± 3,7)	9,5 (± 4,3)	10,1 (± 3,7)

Le traitement par AXIRON a produit, par rapport aux données initiales, des améliorations importantes pour de multiples paramètres du fonctionnement sexuel, mesurées par les réponses des patients à un questionnaire rempli avant le début du traitement et après 15, 60 et 120 jours de traitement. Ces paramètres étaient, entre autres, le désir et le plaisir sexuel, l'activité sexuelle et la performance sexuelle. Par ailleurs, les scores sommaires moyens globaux ont révélé qu'il y

avait eu une augmentation importante de l'humeur positive et une réduction importante de l'humeur négative.

Chez l'ensemble des patients ayant participé à l'essai jusqu'à la fin, le désir sexuel a augmenté de 79 % et l'activité sexuelle globale, de 68 %, de 86 % et de 104 % après 15, 60 et 120 jours de traitement, respectivement, par rapport aux valeurs initiales. Entre le début et la fin de l'essai, « le degré d'érection pénienne » a augmenté de 26 % et le score pour la « durée d'érection satisfaisante », de 35 %.

Une amélioration importante du bien-être général des patients a été notée après 60 et 120 jours de traitement par rapport aux données initiales (avant le début du traitement); elle a été mesurée par les réponses des patients au questionnaire SF-36 sur la santé générale.

Risque de transfert de testostérone

Le risque que la testostérone dermique passe des hommes aux femmes a été évalué par deux études cliniques. Dans une première étude, 4 groupes (de 6 hommes chacun) ont été traités par 60 mg (30 mg sur chaque aisselle) d'une solution à 1 % de testostérone. Par la suite, 3 groupes de femmes ont frotté la partie externe de leurs avant-bras sur les aisselles des hommes pendant 15 minutes, 2 heures, 6 heures ou 12 heures, respectivement, après l'application de la testostérone. Le quatrième groupe de femmes a effectué l'épreuve de frottement 2 heures après l'application, alors que les hommes portaient des chemises durant les 15 minutes de contact. Les taux sanguins de testostérone des femmes ont été mesurés pendant 72 heures après l'épreuve de frottement. Dans les conditions de cette étude, lorsque les aisselles des hommes n'étaient pas recouvertes d'une chemise, les femmes ont eu des concentrations de testostérone sérique supérieures aux valeurs initiales à toutes les mesures. Lorsqu'une chemise recouvrait les aisselles des hommes, les concentrations de testostérone sérique des femmes n'ont pas augmenté de façon importante par rapport aux valeurs initiales.

Dans une étude de confirmation de plan similaire portant sur la dose maximale d'AXIRON (solution de testostérone à 2 %), 10 hommes ont été traités par AXIRON (60 mg sur chaque aisselle) puis ont enfilé des *tee-shirts* de coton à manches longues. Deux heures après l'application d'AXIRON, des femmes ont frotté la partie externe de leurs avant-bras sur les aisselles des hommes pendant 15 minutes. Les taux de testostérone totale des femmes ont ensuite été évalués pendant 24 heures. Même si la concentration de testostérone sérique a légèrement augmenté (13 %) par rapport à la valeur initiale, les taux de testostérone des femmes sont demeurés dans la plage normale pour les femmes.

Utilisation de déodorants et d'antisudorifiques

L'interaction des déodorants et antisudorifiques avec AXIRON a été évaluée au cours de trois essais cliniques chez des femmes traitées par AXIRON.

La première étude visait à déterminer l'effet, sur l'administration de testostérone, de l'utilisation d'un déodorant et d'un antisudorifique avant et après l'application d'une préparation ressemblant beaucoup à AXIRON. Cette étude a été réalisée avec une préparation de testostérone à 1 %, plutôt qu'avec la préparation à 2 %, qui correspond à la présentation finale d'AXIRON. Malgré la différence entre les concentrations de testostérone, les données issues de cette étude sont jugées

applicables à la présentation finale. Dans la première moitié de l'étude, 4 groupes de 6 femmes en santé ont appliqué un déodorant en aérosol immédiatement avant ou après, 30 minutes après ou 8 heures après l'application de la préparation de testostérone à 1 % sur une seule aisselle. Dans la deuxième moitié de l'étude, les mêmes groupes ont appliqué un antisudorifique en bâton immédiatement avant ou après, 30 minutes après ou 8 heures après l'application de la préparation de testostérone à 1 % sur une seule aisselle. Les concentrations générales de testostérone ont été surveillées chez tous les sujets pendant 72 heures et aucune différence importante n'a été notée entre les sujets qui avaient appliqué un déodorant ou un antisudorifique et les sujets d'un groupe témoin (n = 6) qui n'avaient appliqué ni déodorant ni antisudorifique.

Dans la deuxième étude, 2 groupes de 6 femmes en santé ont appliqué une association déodorant-antisudorifique en aérosol (6 sujets) ou en bâton (6 sujets) sur une seule aisselle 2 minutes avant d'appliquer une dose de 30 mg d'AXIRON sur la même aisselle. Un autre groupe de 5 femmes en santé ont appliqué un déodorant en aérosol sur une seule aisselle 2 minutes avant d'y appliquer une dose de 30 mg d'AXIRON. Un groupe témoin de 5 femmes n'a appliqué ni déodorant ni antisudorifique sur leurs aisselles avant d'appliquer une dose de 30 mg d'AXIRON sur une seule aisselle.

On a prélevé des échantillons de sang de tous les sujets pendant 72 heures après l'administration d'AXIRON. L'application préalable des associations déodorant-antisudorifique ou du déodorant n'a pas modifié de façon importante l'exposition systémique globale à la testostérone.

Au cours de l'étude de référence de phase 3, les données recueillies le jour 120 ont démontré que l'application d'un antisudorifique/déodorant ne réduit pas l'efficacité du produit. Il n'y a pas eu de différence importante entre les taux de réponse des patients qui avaient ou non utilisé un déodorant/antisudorifique, ni de différence importante entre la réponse des patients de ces deux groupes et le taux de réponse global. Les sujets de cette étude devaient appliquer un déodorant/antisudorifique immédiatement avant d'appliquer AXIRON.

Effet de la prise de douches/bains

Deux groupes de 5 femmes en santé ont appliqué une dose de 30 mg d'AXIRON sur une seule aisselle. Les points d'application de chaque groupe ont été lavés avec de l'eau et du savon 2 heures ou 6 heures après l'application d'AXIRON. Un groupe témoin de 5 femmes a appliqué une dose de 30 mg d'AXIRON sur une seule aisselle et n'a pas lavé le point d'application. On a prélevé des échantillons de sang de tous les sujets pendant 72 heures après l'administration d'AXIRON. Le fait de laver le point d'application n'a pas réduit de façon importante l'exposition systémique globale des sujets à la testostérone totale.

Au cours de l'étude de référence de phase 3, les résultats obtenus chez les femmes qui avaient pris une douche ou qui s'étaient lavées 2 heures ou plus après l'application d'AXIRON les jours 15, 60 et 120 n'ont donné aucune raison de croire que le fait de se laver avait eu un quelconque effet négatif sur l'efficacité d'AXIRON.

TOXICOLOGIE

Toxicité à dose unique

La testostérone a été administrée à des souris Swiss Webster lors d'une étude sur la toxicité orale d'une dose unique de 5 000 mg/kg, à l'aide d'un gel de testostérone. Les 10 animaux ont connu quelques épisodes de léthargie durant les quatre premières heures suivant l'administration. Il n'y a pas eu d'autres signes de toxicité ni de morts pendant la période d'observation de 14 jours après l'administration. La dose létale 50 (DL50) était supérieure à 5 000 mg/kg.

Toxicité à doses répétées

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

De bas taux de testostérone ont été décelés chez des rats Sprague-Dawley (SD) mâles castrés. Des implants contenant du propionate de testostérone (35 mg libérant 0,39 mg/j) ont été administrés par voie s.-c. pendant 11 semaines. Les taux plasmatiques de testostérone ont été beaucoup plus élevés dans le groupe de traitement que dans le groupe témoin sous placebo. Les taux plasmatiques de testostérone des rats castrés témoins ont été en deçà des limites de détection, alors que les taux de testostérone dans le groupe de traitement se sont situés dans la plage normale (environ 1,5 ng/mL).

Génotoxicité

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

Cancérogénicité

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

Effets sur la prostate

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

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

Toxicologie de la reproduction et du développement

Effets d'une administration exogène chez des animaux mâles : Les effets d'une administration exogène de testostérone sur l'appareil reproducteur de chiens mâles ont été évalués. Des esters mixtes de testostérone (phénylpropionate de testostérone, isocaproate de testostérone, décanoate de testostérone et propionate de testostérone) ont été administrés à une dose unique de 5 mg/kg par voie s.-c. à des chiens mâles, produisant des effets prolongés sur la qualité du sperme. La motilité des spermatozoïdes a commencé à diminuer 3 semaines après le traitement, l'effet étant maximal dans les 30 à 80 jours suivant l'administration de la dose. La morphologie des spermatozoïdes a aussi été altérée chez les animaux traités, et le nombre de spermatozoïdes vivants est devenu plus bas un mois après le traitement. La production totale moyenne de spermatozoïdes a diminué de beaucoup chez les mâles traités.

Il est démontré que l'administration de testostérone inhibe la spermatogenèse chez les animaux et l'humain. Les lapins mâles ayant reçu environ 200 % de la dose physiologique de testostérone par des implants ont présenté une azoospermie. Les implants ont été conçus pour libérer 50 %, 100 % ou environ 200 % de la quantité physiologique de testostérone produite *in situ* par les testicules d'un lapin normal durant une période de 24 heures. Un traitement d'association sous forme d'implants de testostérone et d'estradiol ou de progestérone a invariablement entraîné la stérilité chez des rats mâles pendant une période allant jusqu'à 8 mois, alors que la testostérone seule a réduit la fertilité, mais sans causer de stérilité. Des associations d'androgènes et de progestatifs ont des effets rapides et importants sur la qualité du sperme, et ont aussi été suggérées comme contraceptifs chez les chiens mâles. La DHT s'est révélée plus efficace que la testostérone pour l'induction d'une infertilité chez les rats mâles. Un traitement par la testostérone chez des rats inverserait les effets antifertilité de traitements antérieurs par des antagonistes de la gonadolibérine (Gn-RH). L'administration de testostérone (20 mg, par voie

s.-c. pendant 3 jours, puis tous les 3 jours pendant 90 jours) à des rats Zucker mâles obèses a quadruplé le nombre de portées engendrées par rapport aux rats témoins non traités. Le traitement de ces animaux par la testostérone a aussi réduit la consommation d'aliments et le gain pondéral.

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

Tolérance locale

Le potentiel d'irritation dermique de la testostérone transdermique a été évalué chez des lapins, avec ou sans utilisation de pansement semi-occlusif. D'après les résultats, le gel de testostérone topique a été irritant pour la peau du dos chez le lapin lorsque le point d'application avait été couvert pendant une période de contact de 4 heures. Il n'y a pas eu d'irritation dermique lorsque le point d'application avait été laissé à découvert, ce qui soutient l'utilisation du produit dans la pratique clinique réelle.

RÉFÉRENCES

1. Allan C, Strauss B, McLachlan R. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Intl J Impotence Research* 2007;19:448-457.
2. Bain J. Testosterone and the aging male: To treat or not to treat? *Maturitas* 2010;66:16-22.
3. Bhasin S, Cunningham G, Hayes F, *et al.* Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2536-2559.
4. Bremner W, Vitiello M, Prinz P. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-1281.
5. Chin JP, Pennefather JN. Effect of long-term administration of testosterone enanthate on sympathetic neurotransmission to rat isolated seminal vesicles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1990;17:713-724.
6. Emmelot-Vonk M, Verhaar H, Nakhai Pour H, *et al.* Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(1):39-52.
7. Engelson ES, Xavier F, *et al.* Effects of megestrol acetate and testosterone on body composition in castrated male Sprague-Dawley rats. *Nutrition* 1999;15:465-473.
8. England GC. Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs. *J Reprod Fertil Suppl* 1997;51:123-138.
9. Ewing LL, Stratton LG, *et al.* Effect of testosterone polydimethylsiloxane implants upon sperm production, libido and accessory sex organ function in rabbits. *J Reprod Fertil* 1973;35:245-253.
10. Ewing subdermal LL, Gorski RA, *et al.* Testosterone-estradiol filled polydimethylsiloxane implants: effect on fertility and masculine sexual and aggressive behavior of male rats. *Biol Reprod* 1979;21:765-772.
11. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, *et al.* Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1869-1873.
12. Gooren L. Visceral obesity, androgens and the risks of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Aging Male* 2001;4:30-38.
13. Hemmes.RB, Hubsch S, *et al.* High dosage of testosterone propionate increases litter production of the genetically obese male Zucker rat (40362). *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;159:424-427.
14. Hong BS, Ahn TY. Recent trends in the treatment of testosterone deficiency syndrome. *International J Urol* 2007;14:981-985.

15. Hugh Jones T, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009;207:318-327.
16. IARC Monograph, *Supplement 7*, 1987:289.
17. IARC Monograph. Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. 1979:21.
18. Kaufmann J, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2005;26(6):833-876.
19. Kupelian V, Page S, Araujo A, *et al.* Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):843-850.
20. Lee K, Berman N, Alexander G, *et al.* A simple self-report diary for assessing psychosexual function in hypogonadal men. *J Andrology* 2003;24(5):688-698.
21. Moncada I. Testosterone and men's quality of life. *Aging Male* 2006; 9(4):189-193.
22. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre H, *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005;8(2):56-58.
23. Noble RL. Sex Steroids as a cause of adenocarcinoma of the dorsal prostate in Nb rats, and their influence on the growth of transplants. *Oncology* 1977;34:138-141.
24. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977;37:1929-1933.
25. Pollard M, Luckert PH, *et al.* Induction of prostate adenocarcinomas in lobund wistar rats by testosterone. *Prostate* 1982;3:563-568.
26. Pollard M, Luckert PH. Promotional effects of testosterone and high fat diet on the development of autochthonous prostate cancer in rats. *Cancer Lett* 1986;32:223-227.
27. Raynaud JP. Prostate cancer risk in testosterone-treated men. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2006;102:261-266.
28. Rivier C, Rivier J, *et al.* Effect of a potent GnRH antagonist and testosterone propionate on mating behavior and fertility in the male rat. *Endocrinology* 1981;108:1998-2001.
29. Rhoden E, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350(5):482-492.
30. Robaire B, Smith S, *et al.* Suppression of spermatogenesis by testosterone in adult male rats: effect on fertility, pregnancy outcome and progeny. *Biol Reprod* 1984;31:221-230.
31. Robaire B, Smith S, *et al.* Effect on pregnancy outcome of suppression of spermatogenesis by testosterone. *Ann NY Acad Sci* 1984;438:546-548.
32. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, *et al.* The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Intl J Clin Pract* 2006;60(9):1087-1092.

33. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, *et al.* Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):3024-3033.
34. Stanworth R, Channer K, Kapoor D, *et al.* Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:541-546.
35. Tracz M., Sideras K, Boloña E, *et al.* Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2011-2016.
36. Wald M, Meacham R, Ross L, *et al.* Testosterone replacement therapy for older men. *J Andrology* 2006;27(2):126-132.
37. Wang C, Ilani N, Arver S, *et al.* Efficacy and safety of the 2% formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clinical Endocrinology* 2011;75:836-843.
38. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, *et al.* Consensus Statement: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol* 2008;159:507-514.
39. Webb C, Collins P. Testosterone and coronary artery disease in men. *Maturitas* 2010;67:15-19.
40. Wheeler M, Barnes S. Measurement of testosterone in the diagnosis of hypogonadism in the ageing male. *Clinical Endocrinology* 2008;69:515-525.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<C> AXIRON®

(solution topique de testostérone, 2 %)

30 mg par actionnement

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AXIRON et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur AXIRON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage du médicament :

Votre médecin vous a prescrit AXIRON parce que votre corps ne fabrique pas assez de testostérone. Le terme médical qui désigne cette maladie est « hypogonadisme ».

Action du médicament :

AXIRON est un médicament qui entre dans votre sang en traversant votre peau. AXIRON aide à augmenter votre taux de testostérone jusqu'aux valeurs normales.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous avez un cancer, confirmé ou soupçonné, de la prostate ou du sein.
- Si vous avez une allergie connue à l'un des ingrédients d'AXIRON (l'ingrédient actif est la testostérone, qui peut être synthétisée à partir du soya [voir « *Ingrédients non médicinaux* » dans cette section]).

Les femmes NE doivent PAS utiliser AXIRON. Les femmes enceintes et celles qui allaitent sont particulièrement à risque et doivent éviter tout contact entre leur peau et les points d'application sur les hommes. La testostérone peut être néfaste pour le bébé à naître. Une exposition à la testostérone pendant la grossesse serait associée à des anomalies fœtales. Si leur peau entre en contact avec des points d'application non lavés ou non couverts chez les hommes qui utilisent AXIRON, ou avec des vêtements ou d'autres articles en tissu exposés à AXIRON, les femmes enceintes ou qui allaitent doivent immédiatement laver la région de contact avec de l'eau et du savon.

Ingrédient médicinal :

Testostérone

Ingrédients non médicinaux :

Alcool isopropylique, éthanol, octisalate, povidone

Formes posologiques :

AXIRON est offert en pompe-doseuse munie d'un applicateur pouvant fournir 90 mL de solution en 60 actionnements de

pompe. Chaque actionnement de pompe libère 30 mg de testostérone dans 1,5 mL de solution. La tête de l'applicateur est faite de silicone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

AXIRON peut être transféré d'une personne à une autre s'il y a un contact peau-peau avec le point d'application.

- Des signes de puberté (développement sexuel imprévu) ont été signalés chez des enfants qui étaient exposés à la testostérone topique.
- Il faut tenir les enfants loin des points d'application non lavés ou non couverts chez les hommes qui utilisent AXIRON et des vêtements ou autres articles en tissu exposés à AXIRON.
- Les hommes qui utilisent AXIRON doivent observer rigoureusement le mode d'emploi pour réduire le risque de transfert d'AXIRON à une autre personne.

Vous devez prévenir le transfert d'AXIRON à d'autres personnes, surtout à **des femmes enceintes ou qui allaitent ou à des enfants**, en prenant les précautions suivantes :

- N'oubliez pas que les enfants et les femmes doivent éviter tout contact avec les points d'application chez les hommes qui utilisent AXIRON.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon tout de suite après avoir appliqué AXIRON.
- Couvrez le ou les points d'application avec un vêtement (comme une chemise) une fois qu'AXIRON a séché. Si un contact direct peau-peau est prévu, lavez à fond le ou les points d'application avec de l'eau et du savon pour enlever tout résidu d'AXIRON.
- Si, malgré ces précautions, il y a un contact direct entre la peau d'une autre personne et un point d'application d'AXIRON non lavé ou non couvert ou un vêtement ou un autre article en tissu qui a été exposé à AXIRON et n'a pas été lavé, la région générale de contact sur l'autre personne doit être lavée avec de l'eau et du savon le plus tôt possible.

Chez les enfants, les signes d'une exposition à la testostérone peuvent être un développement sexuel imprévu, comme une augmentation inappropriée de la taille du pénis ou du clitoris, l'apparition de poils pubiens, des érections plus fréquentes ou un comportement agressif. Chez les femmes, les signes d'une exposition à la testostérone sont des changements de la distribution des poils sur le corps, une augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de développement de caractères masculins. Si l'un de ces changements, quel qu'il soit, survient, il doit être signalé sans tarder à un médecin. La possibilité d'une exposition à la testostérone doit être discutée avec le médecin.

AXIRON ne doit pas être utilisé par des enfants de moins de 18 ans.

Il existe très peu de renseignements tirés d'essais cliniques sur la testostérone qui tendent à confirmer qu'un traitement de longue durée par AXIRON est sûr pour les hommes âgés (> 65 ans).

Vous ne devez pas utiliser la testostérone pour essayer de perdre du poids et d'augmenter votre masse musculaire ni pour améliorer votre performance athlétique, car elle peut causer de graves problèmes de santé.

Vous ne devez pas utiliser de testostérone pour traiter un dysfonctionnement sexuel ou une infertilité masculine.

Avant d'utiliser AXIRON, parlez à votre médecin si vous avez :

- de la difficulté à uriner à cause d'une hyperplasie (augmentation du volume) de la prostate; le risque d'hyperplasie de la prostate ou de cancer de la prostate est plus grand chez les hommes âgés;
- un cancer de la prostate (confirmé ou soupçonné);
- une maladie du foie, des reins ou du cœur;
- une tension artérielle élevée (hypertension);
- le diabète;
- des problèmes respiratoires pendant votre sommeil (apnée du sommeil);
- des troubles cardiaques ou vasculaires ou des antécédents de tels troubles (comme des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux ou la présence de caillots sanguins dans les poumons ou les jambes).

Abus de médicaments et pharmacodépendance :

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

Précautions à prendre lors de l'utilisation d'AXIRON :

Après avoir appliqué AXIRON, laissez-le sécher complètement avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous devez absolument informer votre médecin de tous les autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre que vous prenez, s'il y en a. Les médicaments suivants, entre autres, peuvent interagir avec AXIRON :

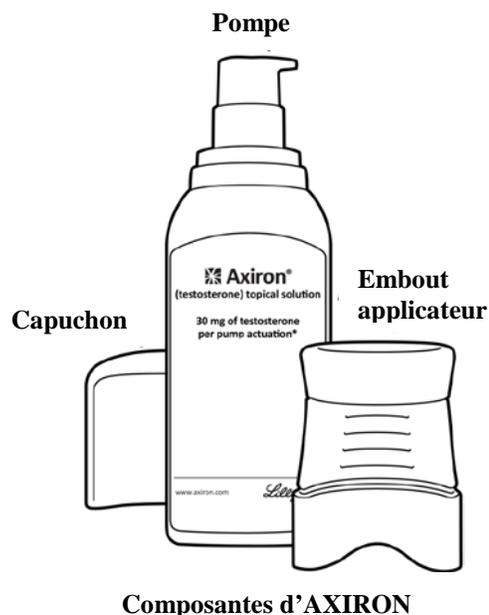
- insuline;
- corticostéroïdes;
- propranolol;
- médicaments qui empêchent la formation de caillots (p. ex., warfarine).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Il est important que vous appliquiez AXIRON exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité d'AXIRON à utiliser et le moment où il faut l'appliquer.

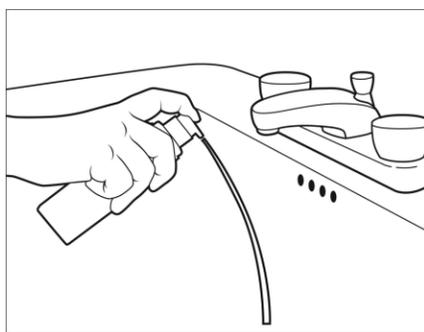
- **AXIRON doit être appliqué sur les aisselles seulement.** AXIRON ne doit pas être appliqué sur d'autres parties du corps telles que la région de l'estomac (abdomen), le pénis, le scrotum, les épaules et le haut des bras.
- N'appliquez pas AXIRON avec vos doigts ni avec vos mains.
- Appliquez AXIRON à peu près à la même heure chaque matin. AXIRON doit être appliqué après une douche ou un bain.
- Après avoir appliqué AXIRON, attendez au moins 2 heures avant de nager ou de prendre un bain.
- Si vous utilisez un déodorant ou un antisudorifique, appliquez-le **avant** d'appliquer AXIRON; vous aurez ainsi moins de chances de contaminer le produit en bâton ou à bille.
- **AXIRON est inflammable tant qu'il n'est pas sec. Laissez sécher AXIRON avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.**
- Évitez les éclaboussures dans les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincez abondamment avec de l'eau. Si l'irritation persiste, consultez un médecin.
- Ne partagez jamais AXIRON avec quelqu'un d'autre.

Application d'AXIRON :



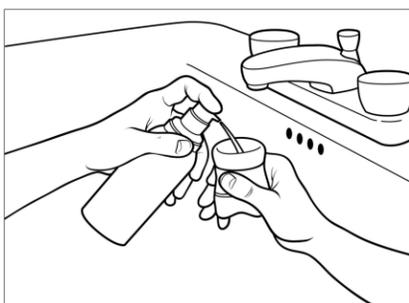
Composantes d'AXIRON

- Avant d'utiliser un nouveau flacon d'AXIRON pour la première fois, il faut amorcer la pompe. Pour amorcer la pompe d'AXIRON, enfoncez-la doucement 3 fois. N'utilisez pas la solution d'AXIRON qui sort du flacon pendant l'amorçage. Jetez-la dans le lavabo afin d'éviter toute exposition accidentelle pour d'autres personnes. Votre pompe AXIRON est maintenant prête à l'emploi.



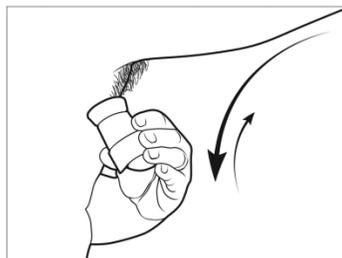
AMORÇAGE DE LA POMPE

- Avant d'appliquer AXIRON, assurez-vous que votre aisselle est propre et sèche et que la peau n'est pas abîmée. Il n'est pas nécessaire de raser la peau.
- Enlevez le capuchon et l'embout applicateur. Mettez ensuite la buse au-dessus de l'embout applicateur et enfoncez doucement la pompe.



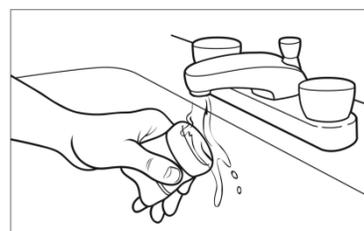
POMPE

- Pour appliquer la solution AXIRON, tenez l'embout applicateur droit, placez-le sur l'aisselle et glissez-le de manière uniforme vers le bas et vers le haut :



GLISSEMENT

- Si la solution AXIRON coule, récupérez-la avec l'embout applicateur. Ne frottez pas la solution avec vos doigts ou votre main une fois qu'elle est appliquée.
- Lorsque vous avez fini d'appliquer AXIRON, rincez l'embout applicateur avec de l'eau courante à la température ambiante, et asséchez-le en le tapotant avec un papier-mouchoir. Remettez délicatement l'embout applicateur et le capuchon sur le flacon.



LAVAGE

- Nettoyez toute projection de solution sur des surfaces telles que le lavabo ou le sol pour empêcher tout contact avec d'autres personnes.
- Lavez-vous les mains aussitôt avec de l'eau et du savon.
- Attendez que le point d'application soit complètement sec (environ 2 minutes) avant d'enfiler une chemise.

Dose habituelle :

Utilisez AXIRON exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire. Votre professionnel de la santé vous précisera la dose d'AXIRON dont vous avez besoin, et pourrait la changer. Ne changez pas votre dose d'AXIRON sans en parler à votre professionnel de la santé.

Appliquez votre dose correctement en suivant les instructions qui apparaissent dans le tableau ci-dessous.

Dose prescrite par jour	Nombre d'application(s) (1 actionnement de pompe pour chaque application)
30 mg	Faites 1 application sur une seule aisselle (gauche OU droite).
60 mg	Faites 2 applications : une sur l'aisselle gauche, puis une sur l'aisselle droite.
90 mg	Faites 3 applications : une sur l'aisselle gauche et une sur l'aisselle droite; laissez sécher le produit, puis appliquez une autre fois sur l'aisselle gauche OU sur l'aisselle droite.
120 mg	Faites 4 applications : une sur l'aisselle gauche et une sur l'aisselle droite; laissez sécher le produit, puis appliquez une autre fois sur l'aisselle gauche ET une autre fois sur l'aisselle droite.

Surdose :

Si vous avez utilisé plus que la dose d'AXIRON qui vous a été recommandée (surdose), lavez la peau avec de l'eau et du savon à l'endroit où AXIRON a été appliqué et appelez immédiatement votre médecin, un pharmacien, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose et qu'il reste plus de 12 heures avant la prochaine, appliquez la dose que vous avez oubliée. S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, il vaut mieux attendre. Recommencez à appliquer votre dose habituelle le lendemain.

EFFETS SECONDAIRES ET DIRECTIVES

Comme tous les médicaments, AXIRON peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires suivants ont été associés aux produits contenant de la testostérone :

- peau irritée ou rouge ou éruption cutanée au point d'application;
- augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS);
- augmentation du volume de la prostate (hyperplasie bénigne de la prostate);
- augmentation du nombre de globules rouges (hématocrite et taux d'hémoglobine), ce qui accroît le risque de formation de caillots;
- acné;
- changement de l'humeur, dépression;
- érection prolongée ou douloureuse;
- troubles du sommeil dus à des problèmes respiratoires;
- agressivité ou comportement agressif;
- grossissement des seins ou douleur aux seins;
- perte de cheveux et calvitie;
- tension artérielle élevée;
- gain de poids;
- maux de tête, étourdissements;
- rythme cardiaque accru ou irrégulier, caillots sanguins dans les poumons ou les jambes.

Des signes de puberté (développement sexuel imprévu) ont été signalés chez des enfants qui étaient exposés à la testostérone topique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si un changement de la distribution des poils sur le corps, une augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de développement de caractères masculins sont observés chez une partenaire ou toute personne (y compris un enfant) exposée au médicament par des contacts peau-peau, il faut en informer un médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme/effet secondaire	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<u>Fréquent</u> Troubles urinaires (p. ex., changement de la fréquence/ couleur, écoulement goutte à goutte, douleur ou effort lors de l'émission d'urine, jet faible, émission de petites quantités d'urine)		✓	
<u>Peu fréquent</u> Grossissement des seins ou douleur aux seins Enflure des chevilles et des jambes (chez les patients ayant une maladie du cœur, des reins ou du foie) Érections trop fréquentes ou trop persistantes Troubles du foie provoquant des symptômes tels que nausées, vomissements et peau jaune ou foncée Crise cardiaque, accident vasculaire cérébral		✓ ✓	✓ ✓ ✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AXIRON, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez AXIRON à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Gardez hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler 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
 - § 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, ou
 - par la poste au : **Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter notre site Web au www.lilly.ca.

L'information contenue dans ce dépliant était à jour au moment de la dernière révision indiquée ci-dessous. Pour connaître l'information la plus récente, veuillez visiter notre site Web ou communiquer directement avec nous.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

AXIRON est une marque d'Eli Lilly and Company.

Dernière révision : 26 mai 2015