

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **ANDRODERM[®]**

Testostérone USP

Système d'administration transdermique, 12,2 mg et 24,3 mg

Androgène

Allergan Pharma Co.
85 Enterprise Blvd., Suite 500
Markham, Ontario
L6G 0B5
www.allergan.ca

Date de préparation: 22 novembre 2016

N^o de contrôle: 199303

ANDRODERM^{MD} est une marque déposée d'Allergan Sales, LLC, utilisée sous licence par Allergan Pharma Co.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATION ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE 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
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	22
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES.....	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

ANDRODERM®

Testostérone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Transdermique	Timbres de 12,2 mg et de 24,3 mg	Alcool, eau purifiée, glycérine, monooléate de glycérol, laurate de méthyle, carboxypolyméthylène et hydroxyde de sodium. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Androderm est indiqué dans le traitement de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes présentant des affections liées à un déficit ou une absence en testostérone endogène (hypogonadisme).

Androderm ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes non spécifiques évoquant un hypogonadisme si le déficit en testostérone n'a pas été confirmé et si les autres causes possibles des symptômes n'ont pas été exclues. Le déficit en testostérone doit être clairement établi par des caractéristiques cliniques et confirmé par deux épreuves biochimiques distinctes (taux de testostérone matinal) avant d'instaurer tout traitement de remplacement de la testostérone, y compris un traitement par Androderm.

Gériatrie (> 65 ans)

Les données provenant d'essais cliniques contrôlés à l'appui de l'emploi d'Androderm chez les personnes âgées sont limitées (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et ESSAIS CLINIQUES).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'emploi d'Androderm n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans cette population de patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

- Androderm n'est pas indiqué chez la femme.
- La femme enceinte ou qui allaite doit éviter tout contact cutané avec la zone d'application d'Androderm chez l'homme. La testostérone peut nuire au fœtus. Une exposition à la testostérone au cours de la grossesse a été associée à des anomalies fœtales (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières). Si une femme enceinte ou qui allaite est exposée à Androderm par un contact cutané direct avec la zone d'application qui n'a pas été couverte ou lavée, ou avec un vêtement qui a touché Androderm, elle doit laver immédiatement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon.
- L'emploi d'androgènes est contre-indiqué chez l'homme atteint d'un cancer de la prostate ou du sein ou chez qui on soupçonne la présence d'un tel cancer.
- Androderm ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de la formulation de ce produit, y compris la testostérone USP produite par synthèse chimique à partir de soja. Androderm doit être employé avec prudence par les hommes ayant des antécédents de photosensibilité ou d'hypersensibilité aux médicaments topiques, et par ceux qui ont été brûlés par le soleil dans la zone proposée pour l'application au cours des trois semaines précédant le début du traitement. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités:

Les données tirées d'essais cliniques portant sur l'emploi d'Androderm chez l'homme âgé (de plus de 65 ans) sont très limitées et ne permettent donc pas d'appuyer son efficacité et son innocuité lors d'une utilisation prolongée. Ses répercussions sur les taux de survenue de manifestations cardiovasculaires et touchant la prostate ainsi que d'autres conséquences importantes sur le devenir du patient restent inconnues⁸.

Androderm ne doit pas être utilisé dans le but d'améliorer la composition corporelle, d'augmenter la masse osseuse, la masse musculaire ainsi que la masse maigre ni de diminuer la masse adipeuse totale. L'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été établies dans le cadre d'une telle utilisation, laquelle pourrait entraîner à long terme des conséquences graves pour la santé.

L'innocuité et l'efficacité de l'emploi d'Androderm dans le but d'améliorer les performances athlétiques n'ont pas été démontrées. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves sur la santé, ce médicament ne doit pas être utilisé à cette fin.

Si aucune carence en testostérone n'a été établie, il ne faut pas entreprendre un traitement de remplacement de la testostérone dans le cas d'un dysfonctionnement sexuel.

Il importe de noter que le traitement de remplacement de la testostérone n'est pas un traitement de l'infertilité masculine.

Un transfert de testostérone à une autre personne peut se produire en cas de contact cutané avec la zone d'application.

Il est donc conseillé de prendre les précautions suivantes pour réduire au minimum le risque que cela se produise :

- Le patient doit se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après l'application d'Androderm. Se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon permet d'éliminer la testostérone topique de la surface de la peau.
- Le contact cutané avec la zone d'application doit être évité immédiatement après l'administration d'un produit topique à base de testostérone. Lorsqu'il prévoit un contact cutané direct, le patient doit au préalable laver soigneusement la zone d'application avec de l'eau et du savon pour enlever tout résidu de médicament.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application d'Androderm qui n'a pas été couverte ou lavée, cette personne doit laver soigneusement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible.

Des brûlures cutanées à la zone d'application du timbre ont été signalées lors d'exams d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des patients portant un système transdermique aluminé. Comme Androderm contient de l'aluminium, on recommande d'enlever le système transdermique avant de subir un examen d'IRM.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes qui allaitent :

La femme enceinte ou qui allaite doit éviter tout contact cutané avec la zone d'application d'Androderm chez l'homme. La testostérone peut nuire au fœtus. Une exposition à la testostérone au cours de la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. Si une femme enceinte ou qui allaite est exposée à Androderm par un contact cutané direct avec la zone d'application qui n'a pas été couverte ou lavée, ou avec un vêtement qui a touché Androderm, elle doit laver immédiatement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'androgénothérapie doit être administrée avec prudence chez les garçons présentant un hypogonadisme causant un retard pubertaire. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans toutefois entraîner une augmentation compensatoire de la croissance linéaire. Cet effet indésirable peut avoir pour conséquence une taille adulte moindre. Plus l'enfant est jeune, plus le risque que sa taille adulte soit réduite est grand. Les effets des androgènes sur la maturation osseuse doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moyen d'une évaluation régulière de l'âge osseux du poignet et de la main.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les données provenant d'essais cliniques contrôlés étayant l'emploi de la testostérone chez les personnes âgées sont très limitées; il n'existe pratiquement aucun essai clinique contrôlé ayant été mené chez des sujets de 75 ans et plus.

Les patients âgés recevant un traitement androgène peuvent être exposés à un risque accru d'hyperplasie de la prostate et de cancer de la prostate.

Chez les patients âgés et les patients présentant des caractéristiques cliniques ou démographiques dont le lien avec un risque accru de cancer de la prostate est reconnu, il faut s'assurer de l'absence de cancer de la prostate avant d'entreprendre une thérapie de remplacement de la testostérone.

Chez les hommes qui reçoivent un traitement de remplacement de la testostérone, il faut assurer une surveillance du cancer de la prostate conforme aux méthodes actuellement employées chez les hommes eugonadiques.

Carcinogénèse

Prostatique :

Les patients âgés recevant un traitement androgène peuvent être exposés à un risque accru d'hyperplasie de la prostate et de cancer de la prostate (voir la section Populations particulières – Gériatrie).

Mammaire :

Les patients sous androgénothérapie prolongée peuvent présenter un risque accru de cancer du sein⁹.

Hépatique :

L'emploi prolongé de fortes doses d'androgènes 17- α alkylés actifs lorsqu'ils sont administrés par voie orale (p. ex. la méthyltestostérone) a été associé à de graves effets indésirables sur le foie (pélioise hépatique, néoplasmes hépatiques, hépatite cholestatique et ictère). La pélioise hépatique peut se révéler une complication gravissime, voire fatale. Le traitement de longue durée à l'énanthate de testostérone, qui a pour effet d'élever le taux sanguin sur une période prolongée, a occasionné de nombreux adénomes hépatiques.

Osseux :

Les patients présentant des métastases osseuses qui reçoivent un traitement androgénique sont exposés à un risque d'exacerbation de l'hypercalcémie ou de l'hypercalciurie.

Cardiovasculaire

La testostérone peut provoquer une hausse de la tension artérielle et doit donc être utilisée avec prudence chez les patients hypertendus.

Chez les patients présentant une atteinte cardiaque, rénale ou hépatique, l'apparition d'un œdème, s'accompagnant ou non d'une insuffisance cardiaque congestive, peut se révéler une

complication grave. Outre l'arrêt de la thérapie de remplacement, le recours à un diurétique pourrait être nécessaire.

Les études postcommercialisation suggèrent un risque accru de manifestations cardiovasculaires graves, comme l'infarctus du myocarde et l'accident cérébrovasculaire, associés au traitement de remplacement de la testostérone. Avant d'entreprendre ce traitement, les facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex., cardiopathie ischémique préexistante) et les antécédents d'événements cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire ou insuffisance cardiaque) doivent être évalués. Il faut surveiller étroitement les manifestations cardiovasculaires graves possibles pendant le traitement de remplacement de la testostérone.

Dépendance/Tolérance

Androderm contient de la testostérone, une substance contrôlée en vertu de la Loi sur les aliments et drogues (annexe G).

Endocrinien/Métabolisme

Il a été montré que les androgènes modifient les résultats aux épreuves d'hyperglycémie provoquée. Les patients diabétiques doivent faire l'objet d'un suivi attentif et la posologie de leurs traitements au moyen d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux doit être réglée en conséquence (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le traitement par les androgènes peut exacerber l'hypercalciurie ou l'hypercalcémie causées par les tumeurs malignes. Les androgènes doivent être administrés avec prudence chez les patients cancéreux présentant un risque d'hypercalcémie (et associée à une hypercalciurie). Une surveillance régulière des taux calciques sériques est recommandée chez les patients à risque d'hypercalciurie et d'hypercalcémie.

Une hypercalcémie peut survenir chez les patients immobilisés; le cas échéant, il faut cesser le traitement.

Hématologique

Chez les patients recevant un traitement androgénique prolongé, il est recommandé de vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite en vue de déceler une éventuelle polyglobulie (voir la section Surveillance et essais de laboratoire).

Chez les patients utilisant un anticoagulant administré par voie orale (par ex., de la warfarine), une diminution de la dose d'anticoagulant nécessaire a été associée à la prise de dérivés alkylés de la testostérone, comme la méthandrosténolone. Les patients qui reçoivent des anticoagulants oraux doivent être surveillés de près, surtout au commencement ou à l'arrêt de la prise d'androgènes (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Respiratoire

Le traitement de l'hypogonadisme au moyen de la testostérone peut aggraver les apnées du sommeil, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque comme l'obésité ou une maladie pulmonaire chronique.

Fonction sexuelle/reproduction

Chez les hypogonadiques traités, on observe souvent l'apparition d'une gynécomastie, laquelle est parfois persistante.

Un priapisme ou une stimulation sexuelle excessive peuvent apparaître.

Une oligospermie peut survenir après l'administration prolongée ou la prise d'une dose excessive.

Peau

Une modification de la pilosité, une augmentation importante de l'acné ou tout autre signe de virilisation de la partenaire ou de toute autre personne (y compris les enfants) exposée à des contacts par la peau avec Androderm doivent être signalés à un médecin.

Les réactions touchant les zones d'application associées à l'utilisation de la testostérone transdermique peuvent se manifester sous forme d'irritation cutanée (notamment d'érythème, d'induration et de brûlure).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le patient doit faire l'objet d'une surveillance régulière (comprenant le dosage du taux de testostérone sérique) afin de s'assurer que sa réponse au traitement est adéquate.

Il n'existe actuellement pas de consensus quant au taux de testostérone approprié en fonction de l'âge. Chez les jeunes hommes eugonadiques, le taux de testostérone sérique normal généralement accepté varie de 10,4 à 34,6 nmol/L (300 à 1000 ng/dL). On doit toutefois tenir compte du fait que le taux de testostérone physiologique (valeur moyenne et plage) diminue normalement avec l'âge.

On recommande de réaliser systématiquement les épreuves de laboratoire suivantes afin de s'assurer que les manifestations indésirables possiblement causées ou liées à la thérapie de remplacement de la testostérone soient décelées et prises en charge :

- il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite afin de déceler toute polyglobulie;
- il faut procéder à des examens de la fonction hépatique afin de déceler toute hépatotoxicité associée à l'administration d'androgènes 17- α alkylés;
- il faut réaliser un dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) et un toucher rectal, particulièrement chez les patients éprouvant des difficultés progressives à uriner ou observant un changement dans leurs habitudes mictionnelles;
- il faut surveiller le bilan lipidique ainsi que les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL, de cholestérol HDL et de triglycérides;
- les patients diabétiques doivent faire l'objet d'un suivi attentif, et la posologie de leurs traitements au moyen d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux doit être réglée en conséquence (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Dans des études cliniques menées sur 122 patients traités par Androderm, l'effet indésirable le plus fréquemment signalé était une réaction cutanée dans la zone d'application des timbres. Un érythème bénin ou modéré passager a été observé sur le site d'application pendant le traitement chez la majorité des sujets.

Les effets indésirables signalés par plus de 1 % des sujets sont indiqués ci-dessous en ordre décroissant de fréquence (tableau 1).

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques se révèlent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1 : effets indésirables signalés par plus de 1 % des sujets

	Androderm n = 122 (%)
Prurit dans la zone d'application	39 %
Vésication de type brûlure	12 %
Érythème dans la zone d'application	8 %
Vésicules dans la zone d'application	6 %
Anomalies prostatiques	5 %
Céphalées	5 %
Dermatite de contact allergique	4 %
Brûlure dans la zone d'application	3 %
Induration dans la zone d'application	3 %
Dépression	3 %
Bulles dans la zone d'application	3 %
Éruption cutanée	2 %
Hémorragie gastro-intestinale	2 %
Prurit	2 %
Baisse de la libido	2 %

Trois types de réactions se sont produits dans la zone d'application : irritation comprenant un érythème léger ou modéré, induration ou brûlure; dermatite de contact allergique et vésication semblable à celle qui caractérise les brûlures.

Une irritation cutanée chronique a obligé 5 % des sujets à arrêter le traitement.

Chez 5 patients (4 % des sujets), une dermatite de contact allergique est apparue après 3 à 8 semaines de traitement et a nécessité l'arrêt du médicament. Ces réactions étaient caractérisées par un prurit, un érythème, une induration et, dans certains cas, la formation de vésicules ou de bulles, manifestations qui revenaient à chaque application du timbre. Un essai de provocation mené avec chacun des ingrédients du timbre a révélé une sensibilisation à l'éthanol chez 4 sujets. La réaction d'un des patients a été attribuée à la testostérone. Aucun de ces patients n'a eu de séquelles liées à l'ingestion d'alcool ou à l'utilisation de testostérone injectable. L'apparition d'une dermatite de contact allergique pourrait être plus courante chez les patients âgés.

Quinze patients (12 % des sujets) ont subi une vésication semblable à celle que causent les brûlures caractérisée par des bulles, une nécrose épidermique ou l'apparition de lésions ulcérées. Ces réactions sont ordinairement survenues une seule fois, dans une seule zone d'application; elles se sont cependant reproduites une fois chez 5 patients. Aucun sujet ne s'est retiré des essais cliniques. Ces réactions se sont produites à raison d'environ 1 application sur 6500 (1 journée de traitement sur 3250). La plupart de ces lésions étaient dues à l'application des timbres sur des protubérances osseuses ou des parties du corps pouvant avoir été exposées à une pression prolongée pendant le sommeil ou en position assise (p. ex., la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras, le grand trochanter du fémur ou la tubérosité ischiatique). Les lésions les plus graves ont pris plusieurs semaines à guérir et ont, dans certains cas, laissé une cicatrice. Les lésions de ce type doivent être traitées comme des brûlures.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, peu courants (< 1 %)

Les effets suivants se sont manifestés chez moins de 1 % des sujets : fatigue; douleur corporelle; douleur pelvienne, hypertension; maladie vasculaire périphérique; gain d'appétit; croissance accélérée; anxiété; confusion; paresthésie; troubles de la pensée; vertige; acné; irritation mécanique dans la zone d'application; éruption cutanée dans la zone d'application; contamination de la zone d'application; cancer de la prostate; dysurie; hématurie; impuissance; incontinence urinaire; infection urinaire; anomalies testiculaires; œdème périphérique; gynécomastie; myalgie.

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

Mis à part les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, les réactions indésirables suivantes (tableau 2) ont été observées après la commercialisation d'Androderm et lors du traitement au moyen de la testostérone en général. Étant donné que ces effets sont déclarés de façon volontaire par une population dont le nombre exact reste incertain, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir avec certitude un lien causal entre ceux-ci et l'exposition au médicament.

Tableau 2 : Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation d'Androderm® et effets indésirables connus du traitement au moyen de la testostérone en général.

« No de registre CAS : 58-22-0 » <u>Catégorie selon le système, l'appareil ou l'organe définie dans le MedDRA</u>	<u>Effet indésirable au médicament</u>
Troubles sanguins et troubles du système Lymphatique :	Polyglobulie et érythropoïèse anormale.
Troubles cardiovasculaires :	Tachycardie, fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde.
Troubles endocriniens :	Croissance accélérée anormale.
Troubles de l'appareil digestif :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale et hémorragie gastro-intestinale.
Troubles généraux et touchant le point d'application :	Œdème, malaise, fatigue, brûlure dans la zone d'application, induration dans la zone d'application, éruption cutanée dans la zone d'application, dermatite dans la zone d'application, ampoules dans la zone d'application et érythème dans la zone d'application.
Troubles hépatobiliaires :	Néoplasmes hépatiques et pélioïse hépatique.
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique et réaction d'hypersensibilité.
Résultats des épreuves de laboratoire :	Gain pondéral, taux de testostérone fluctuants, baisse des taux de testostérone, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (par ex., taux élevé de gammaglutamyl transpeptidases) et anomalies lipidiques.
Troubles métaboliques et alimentaires :	Augmentation de l'appétit, modification des taux d'électrolytes (azote, potassium, phosphore et sodium), diminution de la calciurie, intolérance au glucose et hypercholestérolémie.
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :	Myalgie et arthralgie.
Troubles du système nerveux :	Insomnie, céphalées et étourdissements.
Troubles psychiatriques :	Troubles de la personnalité, confusion, colère, agressivité, dépression, anxiété, baisse de la libido et troubles cognitifs.
Troubles rénaux et urinaires :	Dysurie, hématurie, incontinence et hyperactivité vésicale.
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires :	Carcinome prostatique, hyperplasie de la prostate (bénigne), augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique libre, atrophie testiculaire, épидидymite, oligospermie, priapisme, impuissance, puberté précoce, gynécomastie et mastodynie.
Troubles des voies respiratoires, troubles thoraciques et troubles du médiastin :	Dyspnée et apnée du sommeil.
Troubles cutanés et sous-cutanés :	Prurit, éruption cutanée, urticaire, éruption cutanée vésicobulleuse, séborrhée, acné, alopecie, calvitie hippocratique et hirsutisme.
Troubles vasculaires :	Hypertension.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La documentation publiée fait état d'un nombre d'interactions médicamenteuses potentielles avec la testostérone.

Il n'existe aucune donnée sur l'interaction avec l'alcool.

Interactions médicament-médicament

Oxyphenbutazone : L'administration concomitante d'oxyphenbutazone et d'androgènes peut entraîner une élévation des concentrations sériques d'oxyphenbutazone.

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

Propranolol : Selon les résultats publiés d'une étude sur la pharmacocinétique d'un produit à base de testostérone injectable, l'administration de cypionate de testostérone a donné lieu à une augmentation de la clairance du propranolol chez la majorité des hommes évalués. On ignore si ces données pourraient s'appliquer à Androderm.

ACTH ou corticostéroïdes : L'administration concomitante de testostérone et de corticotrophine (ACTH) ou de corticostéroïdes peut favoriser l'apparition d'un œdème; aussi, faut-il administrer ces médicaments avec prudence, surtout chez les patients atteints d'une affection cardiaque ou hépatique.

Anticoagulants : Chez les patients utilisant un anticoagulant administré par voie orale, une diminution de la dose d'anticoagulant nécessaire a été associée aux dérivés alkylés de la testostérone, comme la méthandrosténolone. Les patients qui reçoivent des anticoagulants oraux doivent être surveillés de près, surtout au commencement ou à l'arrêt de la prise d'androgènes.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

On a découvert que certains produits à base d'herbes médicinales (par ex. le millepertuis) offerts en vente libre pourraient nuire au métabolisme des stéroïdes et ainsi réduire les taux plasmatiques de testostérone^{10, 11}.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire les concentrations de globuline fixant la thyroxine et entraîner ainsi une diminution des taux sériques totaux de T₄ et une augmentation de la fixation de la T₃ et de la T₄ sur une résine échangeuse d'ions. Le taux d'hormones thyroïdiennes libres demeure toutefois inchangé, sans manifestation clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Avant de modifier la dose, il faut effectuer des mesures répétées de la testostérone et s'assurer que les timbres adhèrent correctement à la peau et sont appliqués au moment indiqué. Les hommes de poids corporel élevé (> 130 kg) peuvent devoir utiliser 7,5 mg quotidiennement (un timbre de 5 mg et un timbre de 2,5 mg ou trois timbres de 2,5 mg).

Chez les patients non virilisés, le traitement par Androderm peut se limiter initialement à l'application d'un seul timbre de 2,5 mg chaque soir.

Il faut appliquer le timbre aussitôt qu'on en a ouvert l'enveloppe et enlevé la membrane de protection pelable. Une fois le timbre mis en place, on doit appuyer fermement dessus et s'assurer qu'il adhère bien à la peau, en particulier dans son pourtour.

Pour s'assurer de la justesse du dosage, on peut mesurer la concentration sérique de testostérone le matin suivant l'application en soirée des timbres. Si la concentration sérique ne se situe pas dans la plage normale, il faut répéter la mesure et s'assurer que les timbres adhèrent bien à la peau et sont appliqués au moment indiqué. Des concentrations confirmées de sérum en dehors de la gamme normale peuvent exiger d'augmenter la dose quotidienne à 7,5 mg, c.-à-d. un système transdermique de 5 mg et un de 2,5 mg, ou trois systèmes de 2,5 mg, ou de diminuer la dose quotidienne à 2,5 mg, c.-à-d. un système de 2,5 mg, en maintenant l'application en soirée. Étant donné la variabilité des valeurs analytiques des différents laboratoires de diagnostic, on doit confier ce travail de laboratoire et toute analyse ultérieure visant à évaluer l'effet du traitement par Androderm au même laboratoire afin de pouvoir comparer les résultats obtenus.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose de départ habituelle est un timbre (système d'administration transdermique) de 5 mg ou deux timbres de 2,5 mg appliqué(s) en soirée (à 22 h) et porté(s) pendant 24 heures. L'administration de cette dose correspond à un apport de 5 mg de testostérone par jour.

Cinq milligrammes (5 mg) de testostérone quotidiennement (un timbre de 5 mg ou deux timbres de 2,5 mg) sont considérés comme la dose d'entretien habituelle pour les hommes d'âge et de poids moyens.

Une posologie d'un seul timbre de 5 mg ou de deux timbres de 2,5 mg par jour devrait déterminer des taux de testostérone se situant dans la plage normale chez les hommes de poids moyen ne pesant pas plus de 130 kg.

Le côté adhésif du timbre Androderm doit être appliqué sur une zone de peau propre et sèche du dos, de l'abdomen, de la partie supérieure du bras ou de la cuisse. Il faut éviter d'appliquer le timbre sur une protubérance osseuse, comme celle de l'épaule ou de la hanche. **NE PAS APPLIQUER LE TIMBRE SUR LE SCROTUM.** Il faut varier les points d'application et éviter de placer un timbre au même endroit dans les 7 jours suivants. La zone choisie ne doit pas être huileuse, présenter des lésions ni être irritée.

Une irritation cutanée mineure peut être traitée par une crème corticostéroïde topique comme l'acétonide de triamcinolone à 0,1 %¹. Il a été démontré que l'application d'une petite quantité de cette crème sur la peau, sous le réservoir central d'Androderm, réduit la survenue et la gravité de l'irritation cutanée. **Des préparations sous forme d'onguent ne devraient pas être employées pour le prétraitement, car elles peuvent réduire de manière significative l'absorption de la testostérone.**

SURDOSAGE

Le surdosage est improbable étant donné le mode d'administration d'Androderm. La testostérone sérique ayant une demi-vie de 70 minutes, sa concentration diminue rapidement une fois les timbres enlevés.

L'absorption du timbre Androderm ou de son contenu gélifié par la voie orale n'entraînera pas de hausse appréciable des concentrations sériques de testostérone dans les organes cibles, le métabolisme de premier passage étant très important.

Il n'existe aucun antidote en cas de surdosage; un traitement symptomatique et assurant le maintien des fonctions vitales adapté à l'état du patient doit alors être administré.

Pour prendre en charge un surdosage présumé de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le système transdermique de testostérone Androderm libère des quantités physiologiques de testostérone, produisant des concentrations de testostérone circulante semblables à celles qui caractérisent le rythme circadien normal des hommes jeunes et sains.

Testostérone

Principale hormone androgène, la testostérone est responsable de la croissance normale et du développement des organes génitaux masculins ainsi que du maintien des caractéristiques sexuelles secondaires¹. Ces effets comprennent la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum; le développement de la pilosité masculine, notamment la pilosité du visage, du pubis, de la poitrine et des aisselles; le développement du larynx; l'épaississement des cordes vocales ainsi que la modification de la musculature et de la répartition des tissus adipeux.

¹ En raison de la très faible quantité de crème de triamcinolone appliquée (correspondant à 0,1 mg au total de crème topique stéroïdienne à 0,1 % par application), il est fort peu probable qu'une accumulation se produise. Lors de l'examen des rapports d'innocuité reçus depuis que ce traitement palliatif a été approuvé aux États-Unis, aucun effet indésirable laissant présumer une accumulation du médicament significative sur le plan clinique ou effet indésirable lié à cette application cutanée de stéroïdes n'a été observé. Il n'existe aucune donnée sur l'ampleur de l'absorption de la triamcinolone, sa biodisponibilité absolue et son élimination.

L'hypogonadisme masculin est causé par une sécrétion insuffisante de testostérone et caractérisé par de faibles concentrations sériques de cette hormone. Les symptômes de l'hypogonadisme masculin comprennent l'impuissance et une baisse du désir sexuel, la fatigue et une perte d'énergie, un état dépressif ainsi qu'une régression des caractéristiques sexuelles secondaires².

Pharmacodynamie

Les androgènes favorisent la rétention de l'azote, du sodium, du potassium et du phosphore et réduisent l'excrétion urinaire du calcium. Les androgènes accroîtraient l'anabolisme des protéines et diminueraient le catabolisme de ces molécules. Le bilan azoté n'est amélioré que lorsque les apports calorique et protéique sont suffisants.

Les androgènes sont également à l'origine de la poussée de croissance de l'adolescence et de l'arrêt subséquent de la croissance linéaire qui résulte de la fusion des centres de croissance épiphysaires. Chez les enfants, les androgènes exogènes accélèrent la croissance linéaire, mais peuvent causer une évolution disproportionnée de la maturation osseuse. L'utilisation prolongée de ces substances peut entraîner une fusion des centres de croissance épiphysaires et l'arrêt du processus de croissance.

Les androgènes stimuleraient la production de globules rouges en favorisant la production d'érythropoïétine.

Pendant l'administration d'androgènes exogènes, la libération de testostérone endogène est rétroinhibée par la sécrétion hypophysaire d'hormone lutéinisante (LH). Avec de fortes doses d'androgènes exogènes, la spermatogénèse peut également être rétroinhibée par la sécrétion hypophysaire d'hormone folliculostimulante (FSH).

Système d'administration transdermique de testostérone

Le système d'administration transdermique Androderm libère des quantités physiologiques de testostérone, produisant des concentrations de testostérone circulante semblables à celles qui caractérisent le rythme circadien normal des hommes jeunes et sains.

Androderm est un timbre transdermique qui assure une administration continue de testostérone (principal androgène endogène) pendant les 24 heures qui suivent son application sur une zone de peau intacte et non scrotale (p. ex., dos, abdomen, cuisse ou partie supérieure du bras).

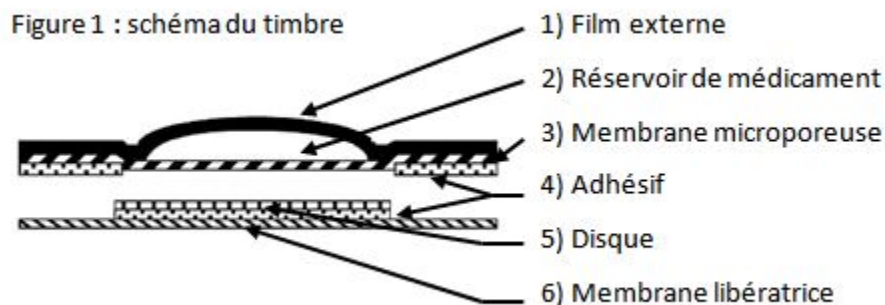
Deux teneurs d'Androderm sont offertes : à travers une peau de perméabilité moyenne, chaque timbre d'Androderm libère *in vivo* 2,5 mg (système d'administration transdermique à 12,2 mg) ou 5 mg (système d'administration transdermique à 24,3 mg) de testostérone par jour.

² Surlyn[®] est une marque de commerce déposée de E.I. du Pont de Nemours and Company.

Description

Androderm est un système qui assure une administration transdermique continue de testostérone (principal androgène endogène) pendant les 24 heures qui suivent son application sur une zone de peau intacte et non scrotale (p. ex., dos, abdomen, cuisse ou partie supérieure du bras). Deux teneurs d'Androderm sont offertes : à travers une peau de perméabilité moyenne, chaque timbre Androderm libère *in vivo* 2,5 mg ou 5 mg de testostérone par jour.

Le timbre Androderm est constitué de six éléments qui se présentent, de la paroi supérieure à la surface fixée à la peau, dans l'ordre suivant : (1) un film support avec encre résistante à l'alcool en polyester métallisé / Surlyn^{®2} (copolymère d'acide méthacrylique et d'éthylène) / éthylène-acétate de vinyle, (2) un réservoir rempli de testostérone USP, d'alcool USP, de glycérine USP, de monooléate de glycérol et de laurate de méthyle gélifiés au moyen d'un copolymère d'acide acrylique, (3) une membrane microporeuse perméable en polyéthylène, (4) une couche périphérique d'adhésif acrylique entourant la zone centrale du timbre, par laquelle le médicament actif est libéré. La zone centrale de libération est recouverte d'un disque pelable en laminé (5) dont les cinq épaisseurs sont faites des matériaux suivants: polyester, adhésif de polyesteruréthane, aluminium, adhésif de polyesteruréthane et polyéthylène. Ce disque est fixé à la membrane pelable (6) en polyester enduite de silicone qu'il faut enlever avant d'appliquer le timbre sur la peau.



Le principe actif est la testostérone. Les autres substances qui entrent dans la composition du timbre n'ont aucune action pharmacologique.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'application du système transdermique de testostérone Androderm sur une zone de peau non scrotale, la testostérone est absorbée de façon continue pendant les 24 heures qui séparent les applications. L'application de deux timbres de 2,5 mg chaque soir à environ 22 h détermine un profil de concentration de testostérone sérique semblable aux variations circadiennes normales observées chez les hommes jeunes et sains (voir la figure 2 ci-dessous). Les concentrations atteignent un maximum aux premières heures du jour et un minimum en soirée.

Figure 2 : Concentrations moyennes (écarts-types) de testostérone sérique

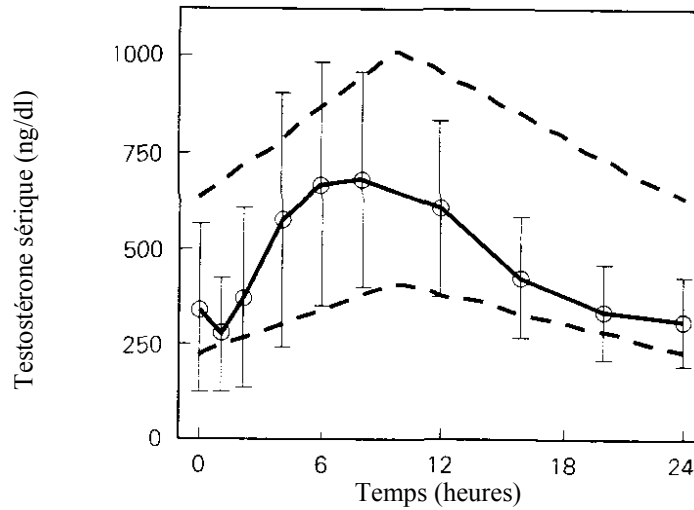


Figure 2 : Concentrations moyennes (et écarts-types correspondants) de testostérone sérique mesurées chez 29 hommes hypogonadiques chez qui des timbres Androderm à 2,5 mg ont été appliqués chaque soir. Vingt-sept patients ont reçu deux timbres quotidiennement et deux patients, trois timbres. La zone comprise entre les lignes pointillées correspond à l'intervalle de confiance de 95 % relatif à la variation circadienne observée chez les hommes jeunes et sains. L'application des timbres (t = 0) avait lieu autour de 22 h.

Dans un groupe de 34 hommes hypogonadiques, l'application de deux timbres Androderm à 2,5 mg sur le dos, l'abdomen, les cuisses ou la partie supérieure des bras a entraîné une absorption moyenne de 4 à 5 mg de testostérone par 24 heures. L'application des timbres sur la poitrine et les tibias a déterminé une plus grande variabilité des résultats entre les sujets et une absorption moyenne de 3 à 4 mg par 24 heures. Les profils de concentration sérique de testostérone pendant le traitement étaient semblables pour tous les points d'application.

Dans une étude à l'état d'équilibre menée sur 12 hommes hypogonadiques, l'application de un, de deux ou de trois timbres Androderm chaque soir a entraîné une augmentation des concentrations sériques matinales moyennes de testostérone. Ces concentrations moyennes (y compris la concentration de départ) se chiffraient à 424, à 584 et à 766 ng/dL avec l'application de un, de deux et de trois systèmes, respectivement. Au départ, la concentration sérique moyenne de testostérone était de 76 ng/dL.

Les concentrations sériques matinales de testostérone atteignent la plage normale dès la première journée de traitement. Aucune accumulation de testostérone n'est observée pendant le traitement continu.

Au cours d'un essai mené chez 20 patients hypogonadiques, on a observé que les profils de concentration sérique de testostérone obtenus avec deux timbres Androderm de 2,5 mg et un

timbre Androderm de 5 mg étaient équivalents. Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre mesurées sur 24 heures étaient de 613 ± 169 ng/dL pour les deux timbres de 2,5 mg et de 621 ± 176 ng/dL pour le timbre de 5 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{\max}) s'établissaient à 925 ± 340 ng/dL pour les deux timbres de 2,5 mg et à 905 ± 254 ng/dL pour le timbre de 5 mg.

Distribution : Dans le sérum sanguin, la testostérone se lie à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), pour laquelle elle présente une affinité vive, et à l'albumine, pour laquelle elle présente une affinité faible. La fraction fixée par l'albumine se dissocie facilement et est réputée bioactive. La fraction fixée par la SHBG n'est pas considérée comme bioactive. La teneur du sérum en SHBG et la concentration totale de testostérone déterminent la répartition des androgènes bioactifs et non bioactifs.

Pendant le traitement par Androderm, les concentrations sériques de testostérone bioactive (TB) mesurées se rapprochaient du profil de la testostérone sérique (figure 2) et demeuraient à l'intérieur de la plage de référence normale.

Métabolisme : L'inactivation de la testostérone se produit surtout dans le foie. La testostérone est transformée en divers 17-cétostéroïdes par deux voies différentes et les principaux métabolites actifs sont l'estradiol (E2) et la dihydrotestostérone (DHT). La DHT présente une plus grande affinité pour la SHBG que la testostérone. Dans les organes reproducteurs, la DHT subit une transformation subséquente en 3-alpha et en 3-bêta androstènediol. (Voir également la référence 6.)

Dans bon nombre de tissus, l'activité de la testostérone semble dépendre de la réduction de cette molécule en dihydrotestostérone (DHT), laquelle se lie aux protéines du récepteur cytosolique. Le complexe formé par le récepteur et le stéroïde est transporté vers le noyau, où il amorce une transcription et des modifications cellulaires liées à l'action des androgènes. (Voir également la référence 4.)

Dans des études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre menées sur 56 hommes hypogonadiques traités par Androderm, les rapports DHT:T et E2:T étaient comparables à ceux qu'on a observés chez les hommes normaux, se chiffrant à environ 1:10 et 1:200, respectivement.

Lorsque les timbres Androderm sont enlevés, les concentrations sériques de testostérone diminuent graduellement, à un rythme dont la demi-vie apparente est d'environ 70 minutes. Les concentrations hypogonadiques sont atteintes dans les 24 heures suivant le retrait des timbres.

Le traitement par Androderm inhibe la sécrétion de testostérone endogène par l'axe gonadotrophique, ce qui entraîne une baisse des concentrations sériques de départ par rapport à l'état non traité.

Excrétion : Environ 90 % d'une dose intramusculaire de testostérone est excrétée par voie urinaire sous forme de glycuconjugués et de conjugués sulfatés de la testostérone et de ses métabolites; environ 6 % est excrétée par la voie fécale, principalement sous des formes non conjuguées.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les timbres Androderm doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans leur sachet scellé, jusqu'au moment de leur application. Utiliser le timbre immédiatement après l'avoir sorti de son sachet protecteur. Une pression ou une chaleur excessive risquent de faire éclater le réservoir des timbres. Éviter d'appliquer un timbre endommagé. Jeter les timbres aux ordures ménagères de façon à prévenir un contact ou une ingestion accidentelle par des enfants, des animaux de compagnie ou d'autres personnes.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Jeter les timbres aux ordures ménagères de façon à prévenir un contact ou une ingestion accidentelle par des enfants, des animaux de compagnie ou d'autres personnes.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Androderm (système d'administration transdermique de testostérone) à 2,5 mg par jour :
Chaque timbre contient 12,2 mg de testostérone et libère 2,5 mg de testostérone par jour. Offert en boîtes de 60 timbres.

Androderm (système d'administration transdermique de testostérone) à 5 mg par jour :
Chaque timbre contient 24,3 mg de testostérone et libère 5 mg de testostérone par jour. Offert en boîtes de 30 timbres.

Composition :

Le système transdermique de testostérone Androderm comporte un réservoir de médicament central entouré d'une zone adhésive périphérique. Le timbre de 2,5 mg a un réservoir de médicament central de 7,5 cm², et la superficie totale de sa surface de contact est de 37 cm². Chaque timbre de 2,5 mg contient 12,2 mg de testostérone (USP) dissoute dans un gel à base d'alcool. Le timbre de 5 mg a un réservoir de médicament central de 15 cm², et la superficie totale de sa surface de contact est de 44 cm². Chaque timbre de 5 mg contient 24,3 mg de testostérone (USP) dissoute dans un gel à base d'alcool. La gelée renferme de la testostérone, de l'alcool, de l'eau purifiée, de la glycérine, du monooléate de glycérol, du laurate de méthyle, du carboxypolyméthylène et de l'hydroxyde de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

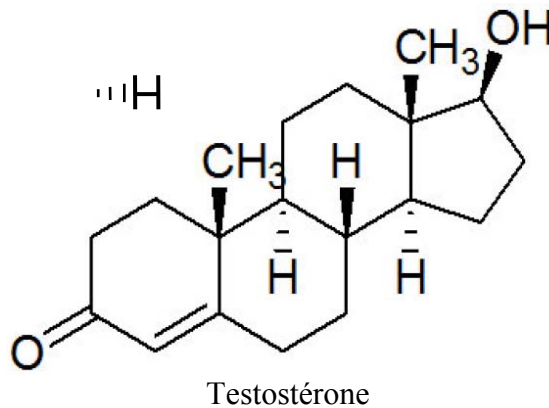
Substance pharmaceutique

Nom propre : testostérone

Nom chimique : Androst-4-én-3-one, 17-hydroxy, (17 β)-17 β -hydroxyandrost-4-én-3-one

Formule et masse moléculaires : C₁₉H₂₈O₂

Formule de structure :



Poids moléculaire : 288,43

Description : La testostérone se présente sous forme de poudre cristalline ou de cristaux blancs ou blanc crème.

Propriétés physicochimiques : Le point de fusion de la testostérone se situe entre 153 et 157 °C.

La testostérone produit une rotation optique de +101 à +103° dans le dioxane. Elle présente des maximums d'absorption UV élevés à 238 nm.

La testostérone micronisée est une poudre cristalline blanche ou blanc crème. La testostérone est inodore et stable dans l'air. Elle est légèrement hygroscopique (1 %) et soluble dans l'alcool, l'acétone, le dioxane, le chloroforme et d'autres solutions organiques. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau et modérément soluble dans les huiles végétales.

Numéro de registre CAS : 58-22-0

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques des études et organisation des essais

Dans les études cliniques utilisant le système transdermique Androderm à 2,5 mg, l'établissement d'une concentration normale de testostérone sérique a nécessité l'application quotidienne de 2 timbres Androderm chez 93 % des patients, de 3 timbres chez 6 % des sujets et de 1 timbre chez 1 % des sujets.

Les effets hormonaux du traitement de l'hypogonadisme masculin par Androderm ont été établis dans 4 essais ouverts menés chez 94 hommes hypogonadiques âgés de 15 à 65 ans. Dans ces essais, Androderm a produit des concentrations sériques matinales moyennes de testostérone se situant à l'intérieur de la plage de référence normale chez 92 % des patients. La concentration sérique moyenne (et l'écart-type correspondant) des hormones mesurées et le pourcentage de sujets dont la concentration moyenne de chaque type d'hormone a atteint la plage normale sont indiqués au tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Concentration sérique matinale (ng/dL) de chaque type d'hormone mesuré et pourcentage de sujets dont la concentration moyenne de ces hormones se situait à l'intérieur de la plage normale pendant l'administration continue d'Androderm (n = 94).

	T	TB	DHT	E2
Plage Normale*	(306-1031)	(93-420)	(28-85)	(0,9-3,6)
Moyenne	589	312	47	2,7
Écart-type	209	127	18	1,2
% normal	92	88	85	77
% élevé	1	12	2	22
% bas	7	0	13	1

Abréviations : T = testostérone, TB = testostérone biodisponible,

DHT = dihydrotestostérone, E2 = estradiol

* La valeur basse représente le centile d'ordre 2,5 et la valeur élevée, le centile d'ordre 97,5.

Source : Endocrine Sciences (1991).

L'administration continue d'Androderm produit une inhibition physiologique de l'axe gonadotrophique qui provoque une diminution des concentrations sériques de LH. Dans les essais cliniques, 10 hommes sur 21 (48 % des sujets) présentant un hypogonadisme primitif (hypergonadotrope) ont atteint des concentrations de LH se situant dans la plage normale après 6 à 12 mois de traitement. Les concentrations de LH peuvent rester élevées chez certains sujets dont la concentration de testostérone sérique se situe pourtant dans la plage normale.

Comparaison avec la testostérone administrée par la voie intramusculaire : Au total, 66 sujets ayant antérieurement été traités au moyen de testostérone par injection ont reçu un traitement de 6 mois par Androderm ou à l'énanthate de testostérone administré par voie intramusculaire (à raison de 200 mg toutes les 2 semaines). La proportion de patients chez lesquels la concentration sérique des différentes hormones est demeurée dans la plage normale pendant toute la période de traitement est indiquée au tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2: Comparaison des pourcentages de sujets recevant Androderm ou des injections intramusculaires de testostérone et présentant des concentrations sériques qui se situent dans la plage normale.

	T	TB	DHT	E2
ANDRODERM	82 %	87 %	76 %	81 %
Injections intramusculaires	72 %	39 %	70 %	35 %
Valeur p	0,05	< 0,001	0,006	< 0,001

Les indicateurs de la fonction sexuelle des 2 groupes étaient comparables.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Après l'application du système transdermique de testostérone Androderm sur une zone de peau non scrotale, la testostérone est absorbée de façon continue pendant les 24 heures qui séparent les applications. L'application de 2 timbres à 2,5 mg chaque soir à environ 22 h détermine un profil de concentration de testostérone sérique semblable aux variations circadiennes normales observées chez les jeunes hommes sains (voir la figure 2 ci-dessous). Les concentrations atteignent un maximum aux premières heures du jour et un minimum en soirée.

Figure 2: Concentrations moyennes (écarts-types) de testostérone sérique

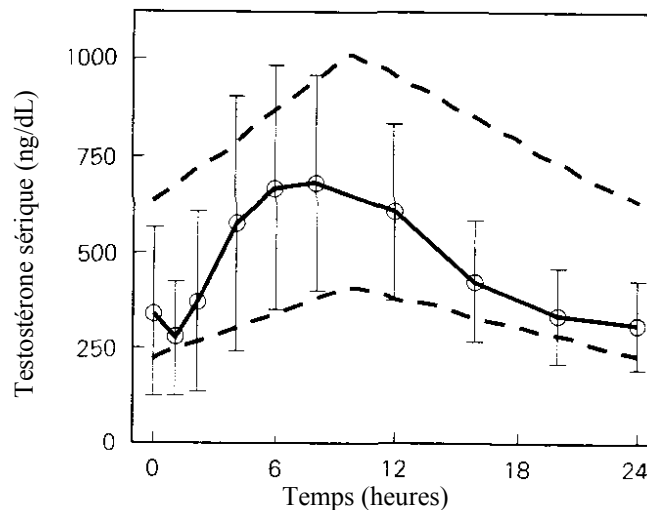


Figure 2 : Concentrations moyennes (et écarts-types correspondants) de testostérone sérique mesurées chez 29 hommes hypogonadiques chez qui des timbres Androderm à 2,5 mg ont été appliqués chaque soir. Au total, 27 patients ont reçu 2 timbres par soir et 2 patients, 3 timbres par soir. La zone comprise entre les lignes pointillées correspond à l'intervalle de confiance à 95 % relatif à la variation circadienne observée chez les jeunes hommes sains. L'application des timbres (t = 0) avait lieu autour de 22 h.

Dans un groupe de 34 hommes hypogonadiques, l'application de 2 timbres Androderm à 2,5 mg sur le dos, l'abdomen, les cuisses ou la partie supérieure des bras a provoqué une absorption moyenne de 4 à 5 mg de testostérone par 24 heures. L'application des timbres sur la poitrine et les tibias a déterminé une plus grande variabilité des résultats entre les sujets et une absorption moyenne de 3 à 4 mg par 24 heures. Les profils de concentration de testostérone sérique pendant le traitement étaient semblables pour toutes les zones d'application.

Dans une étude à l'état d'équilibre menée chez 12 hommes hypogonadiques, l'application de 1, de 2 ou de 3 timbres Androderm chaque soir a provoqué une augmentation des concentrations matinales moyennes de testostérone sérique. Ces concentrations moyennes (y compris la concentration de départ) se chiffraient à 424, à 584 et à 766 ng/dL avec l'application de 1, de 2 et de 3 timbres, respectivement. Au départ, la concentration moyenne de testostérone sérique était de 76 ng/dL.

Les concentrations matinales de testostérone sérique atteignent la plage normale dès la première journée de traitement. Aucune accumulation de testostérone n'est observée pendant le traitement continu.

Au cours d'un essai mené chez 20 patients hypogonadiques, on a observé que les profils de concentration de testostérone sérique obtenus par l'application de 2 timbres Androderm à 2,5 mg et de 1 timbre Androderm à 5 mg étaient équivalents. Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre mesurées sur 24 heures étaient de 613 ± 169 ng/dL pour les 2 timbres à 2,5 mg et de 621 ± 176 ng/dL pour le timbre à 5 mg. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) s'établissaient à 925 ± 340 ng/dL pour les 2 timbres à 2,5 mg et à 905 ± 254 ng/dL pour le timbre à 5 mg.

Lorsque les timbres Androderm sont enlevés, les concentrations de testostérone sérique diminuent graduellement, à un rythme dont la demi-vie apparente est d'environ 70 minutes. Les concentrations hypogonadiques sont atteintes dans les 24 heures suivant le retrait des timbres. Le traitement par Androderm inhibe la sécrétion de testostérone endogène par l'axe gonadotrophique, ce qui provoque une baisse des concentrations sériques de départ par rapport à l'état non traité.

Dans le sérum sanguin, la testostérone se lie à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), pour laquelle elle présente une grande affinité, et à l'albumine, pour laquelle elle présente une faible affinité. La fraction fixée par l'albumine se dissocie facilement et est réputée bioactive. La fraction fixée par la SHBG n'est pas considérée comme bioactive. La teneur du sérum en SHBG et la concentration totale de testostérone déterminent la répartition des androgènes bioactifs et non bioactifs.

Pendant le traitement par Androderm, les concentrations de testostérone bioactive (TB) sérique mesurées se rapprochaient du profil de la testostérone sérique (figure 2) et demeuraient à l'intérieur de la plage de référence normale.

Environ 90 % d'une dose intramusculaire de testostérone est excrétée par voie urinaire sous forme de glycuconjugués et de conjugués sulfatés de la testostérone et de ses métabolites; environ 6 % de la dose est excrétée par la voie fécale, principalement sous des formes non

conjuguées. L'inactivation de la testostérone se produit surtout dans le foie. La testostérone est transformée en divers 17-cétostéroïdes par 2 voies différentes, et les principaux métabolites actifs sont l'estradiol (E2) et la dihydrotestostérone (DHT). La DHT présente une plus grande affinité pour la SHBG que la testostérone. Dans les organes reproducteurs, la DHT subit une transformation subséquente en 3-alpha et en 3-bêta androstènediol. (Voir également la référence 6.)

Dans des études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre menées chez 56 hommes hypogonadiques traités par Androderm, les rapports DHT:T et E2:T étaient comparables à ceux qu'on a observés chez les hommes sains, se chiffrant à environ 1:10 et 1:200, respectivement.

Dans bon nombre de tissus, l'activité de la testostérone semble dépendre de la réduction de cette molécule en dihydrotestostérone (DHT), laquelle se lie aux protéines du récepteur cytosolique. Le complexe formé par le récepteur et le stéroïde est transporté vers le noyau, où il amorce une transcription et des modifications cellulaires liées à l'action des androgènes. (Voir également la référence 4.)

TOXICOLOGIE

La toxicologie de la testostérone pour diverses espèces animales et l'être humain a été résumée dans les publications suivantes :

- National Institute for Occupational Safety and Health RTECS, avril 1989 (RTECS n° XA3030000)
- SHEPARD, T. H. *Catalog of Teratogenic Agents*, 6^e éd., John Hopkins University Press, 1989, p. 1755
- Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme vol. 21, 1979, p. 209-217 et p. 519-547

RÉFÉRENCES

1. ROMMERTS, F. F. G. « Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and action » dans Nieschlag, E. et H. M. Behre, éd. Testosterone Action Deficiency and Substitution, Berlin, Springer-Verlag, 1990, p. 1022.
2. SANTEN, R. J. « Chapter 21: Male hypogonadism » dans Yen, S. S. C. et R. B. Jaffe, éd., Reproductive Endocrinology, 3e édition, Philadelphie, WB Saunders Company, 1991, p. 739-794.
3. ALLAN, C. A. et R. I. McLachlan. « Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men », Clin Endocrinol, vol. 60, no 6, 2004, p. 653-670.
4. NIESCHLAG, E. et H. M. Behre, éd. Testosterone: Action, Deficiency, Substitution, 3e édition, Cambridge University Press, 2004.
5. RHODEN, E. L. et A. Morgentaler. « Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring », N Engl J Med, vol. 350, 2004, p. 482-492.
6. WANG, C., D. H. Catlin, B. Starcevic, et coll. « Testosterone metabolic clearance and production rates determined by stable isotope dilution/tandem mass spectrometry in normal men: Influence of ethnicity and age », J Clin Endocrinol Metab, vol. 89, no 6, 2004, p. 2936-2941.
7. WILSON, D. E., K. Kaldbey, S. C. Boike et D. K. Jorkasky. « Use of topical corticosteroid pretreatment to reduce the incidence and severity of skin reactions associated with testosterone transdermal therapy », Clinical therapeutics, vol. 20, 1998, p. 299-306.
8. BHASIN, S., G. R. Cunningham, F. J. Hayes, A. M. Matsumoto, P. J. Snyder, R. S. Swerdloff et coll. « Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline », J Clin Endocrinol Metab, vol. 91, no 6, 2006, p. 1995-2010.
9. MEDRAS, M., A. Filus, P. Jozkow, J. Winowski et T. Sicinska-Werner. « Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism », Breast Cancer Research and Treatment, vol. 96, 2006, p. 263-265.
10. MARKOWITZ, J. S., J. L. Donovan, C. L. DeVane, R. M. Taylor, Y. Ruan, J. Wang et K. D. Chavin. « Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme », JAMA, vol. 290, no 11, 2003, p. 1500-1504.
11. DONOVAN, J. L., C. L. DeVane, J. G. Lewis, J. Wang, Y. Ruan, K. D. Chavin et J. S. Markowitz. « Effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: A pilot study », Phytotherapy Research, vol. 19, 2005, p. 901-906.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ANDRODERM®

Système d'administration transdermique de testostérone

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit ce médicament parce que votre organisme ne produit pas assez de testostérone. Le terme médical utilisé pour décrire cet état est l'hypogonadisme.

Les effets de ce médicament :

Androderm est libéré dans votre circulation sanguine à travers la peau. Androderm aide à normaliser le taux de testostérone.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Vous êtes atteint ou on présume que vous êtes atteint de cancer de la prostate ou de cancer du sein.
- Vous avez de la difficulté à uriner en raison d'une hyperplasie (augmentation du volume) de la prostate.
- Vous avez une allergie connue à l'un des ingrédients du produit (l'ingrédient actif est la testostérone, laquelle peut être synthétisée à partir de soja; consultez aussi « Les ingrédients non médicinaux importants » dans cette section).

Les femmes NE DOIVENT PAS utiliser Androderm. Les femmes enceintes ou qui allaitent sont particulièrement exposées à un risque et doivent éviter tout contact avec les zones de la peau où l'homme a appliqué Androderm. La testostérone peut être nocive pour l'enfant à naître.

L'ingrédient médicinal est :

Testostérone USP.

Les ingrédients non médicinaux importants sont : alcool, carboxypolyméthylène, eau purifiée, glycérine, hydroxyde de sodium, laurate de méthyle et monooléate de glycérol.

Les formes posologiques sont :

Androderm (système d'administration transdermique de testostérone) à **2,5 mg par jour**

Chaque timbre contient 12,2 mg de testostérone et libère 2,5 mg de testostérone par jour. Offert en boîtes de 60 timbres.

Androderm (système d'administration transdermique de testostérone) à **5 mg par jour**

Chaque timbre contient 24,3 mg de testostérone et libère 5 mg de testostérone par jour. Offert en boîtes de 30 timbres.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'emploi d'Androderm n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans.

Les données tirées d'essais cliniques portant sur l'emploi de la testostérone chez l'homme âgé (de plus de 65 ans) sont très limitées et ne permettent donc pas d'appuyer son innocuité lors d'une utilisation prolongée.

Vous ne devez pas utiliser la testostérone dans le but de perdre du poids, d'augmenter votre masse musculaire ou d'améliorer votre performance athlétique, car des problèmes de santé graves pourraient en résulter.

La testostérone ne doit pas être employée pour traiter la dysfonction sexuelle ni l'infertilité masculine.

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser Androderm si :

- Vous avez des problèmes au cœur ou aux vaisseaux sanguins ou des antécédents de problèmes de ce type, notamment des crises cardiaques, un accident cérébrovasculaire ou un caillot de sang dans les poumons ou les jambes
- vous avez de la difficulté à uriner en raison d'une hyperplasie de la prostate; avec le vieillissement, les patients peuvent être exposés à un risque plus élevé d'hyperplasie ou de cancer de la prostate;
- vous êtes atteint de cancer de la prostate (confirmé ou soupçonné);
- vous êtes atteint d'une maladie du foie, des reins ou du cœur;
- vous faites de l'hypertension (haute pression);
- vous êtes atteint de diabète;
- vous présentez une apnée du sommeil (troubles respiratoires lorsque vous dormez).

Des brûlures cutanées à la zone d'application du timbre ont été signalées lors d'examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des patients portant un système transdermique aluminé. Comme Androderm contient de l'aluminium, on recommande d'enlever le système transdermique avant de subir un examen d'IRM.

Abus de drogue et toxicomanie :

Androderm contient de la testostérone, une substance contrôlée en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (annexe G).

Précautions liées à l'emploi d'Androderm :

Androderm peut être transféré à une autre personne, y compris les enfants, par contact avec la peau où le médicament a été appliqué.

Les précautions suivantes doivent être prises afin d'éviter le transfert d'Androderm à une autre personne, particulièrement à une femme enceinte ou qui allaite, ou à un enfant :

- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon tout de suite après l'application d'Androderm.

Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application d'Androderm qui n'a pas été couverte ou lavée, cette personne doit laver toute la zone touchée avec de l'eau et du savon au plus tôt.

Si votre partenaire sexuelle ou toute autre personne (y compris les enfants) exposée à des contacts par la peau avec Androderm observe une modification de la pilosité, une augmentation importante de l'acné ou tout autre signe de virilisation, elle doit consulter un médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, qu'il s'agisse d'un médicament d'ordonnance, d'un médicament en vente libre ou d'un produit à base d'herbes médicinales.

Parmi les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Androderm, on compte :

- l'insuline;
- les corticostéroïdes;
- le propranolol;
- la warfarine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est primordial que vous preniez Androderm exactement de la façon prescrite par votre médecin et que vous suiviez les recommandations ci-dessous relatives à l'utilisation de timbres.

**Où et quand appliquer Androderm –
Recommandations :**

- 1 Appliquez un timbre de 5 mg ou deux timbres de 2,5 mg; 5 mg de testostérone par jour en seront libérés dans l'organisme.
- 2 Appliquez le timbre en soirée (vers 22 heures). L'application de deux timbres en soirée produit une variation quotidienne de la concentration de testostérone circulant dans le sang semblable à celle qui est observée chez les hommes jeunes et en santé.
- 3 Appliquez le timbre Androderm sur une zone de peau propre et sèche du dos, de l'abdomen, de la cuisse ou de la partie supérieure du bras (voir la figure 4). Androderm ne doit être appliqué que sur une peau saine et normale.
- 4 Les timbres ne doivent jamais être appliqués sur le scrotum, les muqueuses (c.-à-d., l'intérieur de la bouche ou du nez) ou sur des zones de peau qui présentent des plaies vives, des lésions, une irritation ou un coup de soleil.
- 5 N'appliquez pas sur des zones osseuses comme la pointe de l'épaule ou la partie supérieure de la hanche, ou toute autre partie du corps susceptible d'être exposée à une pression prolongée pendant le sommeil ou en position assise. L'application des timbres à ces endroits peut provoquer des ampoules semblables à celles de brûlures. Les régions de la peau qui sont huileuses ou couvertes de poils ou qui transpirent abondamment devraient être évitées, car elles peuvent empêcher ou réduire l'adhérence des timbres.
- 6 Changez les timbres toutes les 24 heures. Le nouveau timbre ne doit jamais être appliqué au même endroit que celui qui vient d'être enlevé.
- 7 Changez d'endroit d'une application à l'autre: pour prévenir l'irritation, il est préférable de ne pas réappliquer un timbre au même endroit avant au moins sept jours. Consultez votre pharmacien ou votre médecin si vous présentez une irritation cutanée.
- 8 Poursuivez vos activités habituelles: Une fois

appliqué sur un endroit sec et propre du corps, le timbre restera en place pendant vos activités habituelles. L'intervalle recommandé entre l'application du timbre Androderm et la prise d'une douche ou la natation reste inconnu. Il n'est pas nécessaire d'enlever les timbres Androderm avant les rapports sexuels. Il n'est pas nécessaire d'enlever les timbres Androderm avant de prendre un bain.

- 9 Que faire si le timbre se détache : Si le timbre se détache, ne le remplacez pas avant l'application régulière en soirée (où un nouvel endroit doit être choisi). Si un timbre commence à se décoller, lissez-le de nouveau en frottant son pourtour.
- 10 Que faire si Androderm entre en contact avec vos yeux : Si Androderm entre en contact avec vos yeux, rincez immédiatement à grande eau, tiède et propre. Consultez votre médecin si l'inconfort persiste.
- 11 Que faire si vous oubliez de prendre une dose d'Androderm : Si vous oubliez une dose, ne doublez pas la dose le lendemain pour compenser. Revenez à la posologie habituelle le lendemain.
- 12 Androderm doit être employé avec prudence par les hommes ayant des antécédents de photosensibilité ou d'hypersensibilité aux médicaments cutanés, et par ceux qui ont été brûlés par le soleil dans la zone proposée pour l'application au cours des trois semaines précédant le début du traitement.

Comment appliquer le timbre

Après avoir choisi un endroit d'application selon les recommandations précédentes, appliquez les timbres Androderm comme suit :

1. Ouvrez le sachet: Déchirez délicatement le sachet à partir de la petite incision située sur le côté (figure 1). Retirez le timbre du sachet.

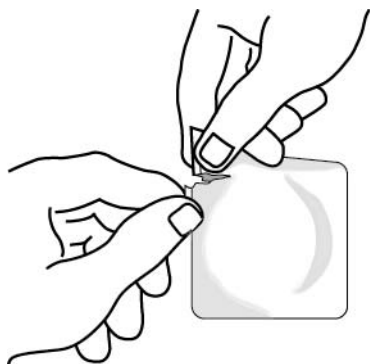


Figure 1

2. Préparez le timbre pour l'application : Tenez fermement les languettes du timbre et de la pellicule de plastique protectrice (figure 2). Séparez doucement le timbre de la pellicule protectrice pour exposer la surface adhésive et le réservoir central (figure 3). Jetez la pellicule.

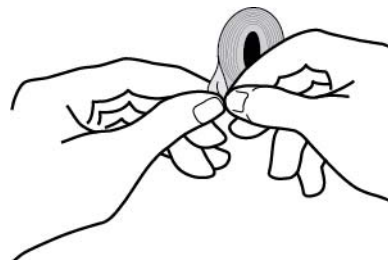


Figure 2



Figure 3

3. Appliquez le timbre : Placez le timbre sur la peau et appuyez fermement sur les bords pour qu'il adhère bien à la peau (figure 4). Le timbre doit être bien à plat sur la peau pour que la testostérone soit bien absorbée. Les meilleurs endroits pour appliquer les timbres sont: le dos, l'abdomen, les cuisses et la partie supérieure des bras (voir la figure 4).

4.

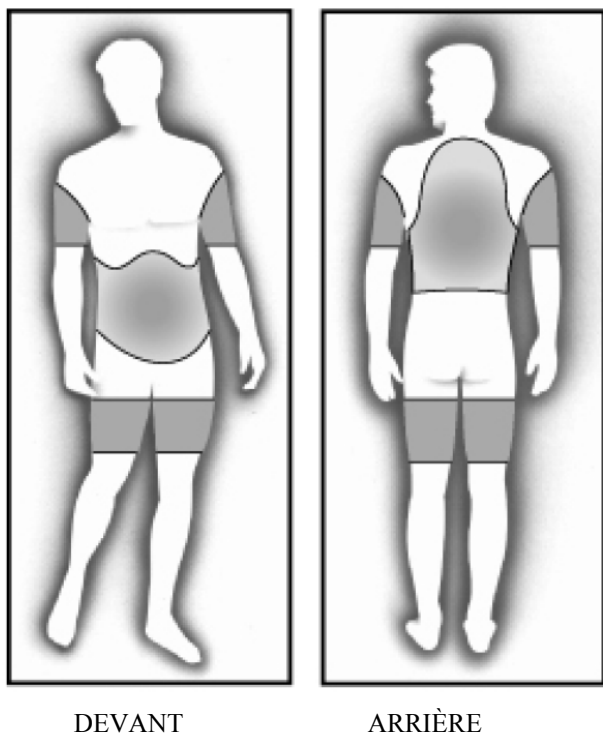


Figure 4

Surdosage :

Si vous êtes en contact avec une dose d'Androderm supérieure à celle qui est recommandée, lavez la peau de la zone d'application d'Androderm avec de l'eau et du savon, et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

PROCÉDURES À SUIVRE CONCERNANT LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, Androderm peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients prenant des produits contenant de la testostérone :

- augmentation du rythme cardiaque ou battements de cœur irréguliers, caillot de sang dans les poumons ou les jambes;
- irritation, rougeur ou éruption cutanées ou dans la zone d'application;
- augmentation des taux d'antigène prostatique spécifique (APS);
- hyperplasie bénigne de la prostate (augmentation du volume de la prostate);
- augmentation du nombre de globules rouges (hématocrite et hémoglobine);

- acné;
- modification de l'humeur, dépression;
- érection prolongée ou douloureuse;
- troubles du sommeil causés par des problèmes respiratoires;
- agressivité;
- augmentation du volume des seins et douleur aux seins;
- perte de cheveux et calvitie;
- hypertension;
- gain de poids;
- maux de tête ou étourdissements.

Si votre partenaire sexuelle observe une modification de la pilosité, une augmentation importante de l'acné ou tout autre signe de virilisation, faites-en part à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez d'utiliser le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Symptômes urinaires (p. ex., changement dans la fréquence ou la couleur, écoulement ou douleur urinaires, effort nécessaire, jet urinaire faible, petite quantité d'urine)		√	
Peu fréquent (après un emploi prolongé)	Augmentation du volume des seins ou douleur aux seins		√	
Peu fréquent	Crise cardiaque et accident cérébro-vasculaire			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez d'utiliser le médicament
Peu fréquent	Enflure des chevilles et des jambes (chez les patients ayant une lésion du cœur, du rein ou du foie)			√
Peu fréquent	Érections trop fréquentes ou trop longues ou douloureuses.		√	
Peu fréquent	Troubles du foie s'accompagnant de symptômes comme des nausées et vomissements ainsi que d'un jaunissement ou d'un assombrissement de la couleur de la peau			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation d'Androderm, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez Androderm à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

Gardez les timbres hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

**En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffect
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, ou**
- par la poste à : **Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, Ontario
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 MedEffect^{MC} Canada à l'adresse suivante : www.santecanada.gc.ca/medeffect.

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 fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir la version la plus récente de ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en visitant le site www.actavis.ca ou en communiquant avec Allergan Pharma Co. au 1-800-668-6424.

Ce dépliant a été rédigé par :
Allergan Pharma Co.
Markham, Ontario L6G 0B5
CANADA

Dernière révision: 22 novembre 2016.

ANDRODERM^{MD} est une marque déposée d'Allergan Sales, LLC, utilisée sous licence par Allergan Pharma Co.