

MONOGRAPHIE DE PRODUIT



Taro-Testosterone

Capsules d'undécanoate de testostérone

40 mg

Androgène

Taro Pharmaceuticals Inc.

130 East Drive

Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date de préparation :

le 25 octobre 2018

Numéro de contrôle : 220849

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	15
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ÉTUDES CLINIQUES.....	16
TOXICOLOGIE.....	23
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	28



Taro-Testosterone

Capsules d'undécanoate de testostérone

40 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	capsule à 40 mg	Triglycérides à chaîne moyenne, monolaurate de propylèneglycol de type II, glycérine, gélatine, colorant jaune orangé S (E110, FD&C jaune n° 6), citrate de triéthyle, encre pharmaceutique, eau purifiée et hydroxyanisole butylé, comme agent de conservation.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Taro-Testosterone (capsules d'undécanoate de testostérone) est indiqué pour le traitement de remplacement de la testostérone chez l'homme adulte atteint d'une affection associée à un déficit ou à une absence de testostérone endogène.

Taro-Testosterone ne doit pas servir à traiter des symptômes non spécifiques indiquant la présence d'un hypogonadisme si le déficit en testostérone n'a pas été démontré et si les autres étiologies pouvant être responsables de ces symptômes n'ont pas été exclues. Le déficit en testostérone doit être clairement démontré par des caractéristiques cliniques et confirmé par deux analyses biochimiques distinctes ayant été validées (mesure du taux de testostérone tôt le matin) avant l'instauration d'un traitement de remplacement de la testostérone, y compris le traitement par Taro-Testosterone.

Personnes âgées (> 65 ans) : L'administration de Taro-Testosterone est limitée chez les personnes âgées (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Enfants (< 18 ans) : L'administration de Taro-Testosterone n'est pas indiquée chez les enfants âgés 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**).

CONTRE-INDICATIONS

- Taro-Testosterone ne doit pas être administré aux patients présentant une hypersensibilité avérée à l'un de ses ingrédients. Pour connaître la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Les traitements de remplacement de la testostérone sont contre-indiqués chez les hommes présentant un cancer avéré ou soupçonné de la prostate ou du sein.
- L'administration de Taro-Testosterone n'est pas indiquée chez la femme.
- Les interactions médicament-médicament contre-indiquées figurent dans la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il existe très peu de données d'études cliniques sur les capsules d'undécanoate de testostérone chez l'homme âgé (> 65 ans) pour soutenir l'efficacité et l'innocuité de l'administration prolongée du médicament. On ignore son effet sur la survenue d'événements prostatiques et cardiovasculaires ainsi que les répercussions sur ces patients.

Les patients présentant des caractéristiques cliniques ou démographiques reconnues comme étant associées à un risque accru de cancer de la prostate doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler la présence d'un cancer de la prostate avant l'instauration du traitement de remplacement de la testostérone.

Le traitement de remplacement de la testostérone ne doit pas être administré pour améliorer la constitution du corps ainsi que la masse osseuse et musculaire, augmenter la masse maigre de l'organisme et diminuer la masse grasse totale. L'efficacité et l'innocuité d'une telle utilisation n'ont pas été établies et des problèmes de santé graves et délétères pourraient se manifester à long terme.

Il n'a pas été démontré que le traitement de remplacement de la testostérone améliore de façon sûre et efficace la performance sportive. En raison du risque possible d'effets indésirables graves sur la santé, ce médicament ne doit pas être administré dans ce but.

Si le déficit en testostérone n'a pas été établi, le traitement de remplacement de la testostérone ne doit pas être administré pour traiter le dysfonctionnement sexuel.

Les études cliniques n'ont pas permis d'établir que le traitement de remplacement de la testostérone constituait un traitement de l'infertilité masculine.

Taro-Testosterone renferme du jaune orangé S (E110, FD&C jaune n° 6), un colorant pouvant causer des réactions allergiques.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans) : Le traitement de remplacement de la testostérone doit être administré avec prudence chez les garçons présentant un hypogonadisme entraînant un retard pubertaire. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans produire de gain compensateur au niveau de la croissance staturale. Cet effet indésirable peut empêcher le patient d'atteindre sa taille adulte. Plus le garçon est jeune, plus le risque de compromettre sa taille définitive d'adulte est grand. L'effet des androgènes sur la maturation osseuse doit être surveillé de près en évaluant régulièrement l'âge osseux du poignet et de la main.

Personnes âgées (> 65 ans) : Il existe très peu de données d'études cliniques contrôlées pour soutenir l'utilisation de la testostérone chez les personnes âgées et pratiquement aucune étude clinique contrôlée n'a été menée auprès de sujets âgés de 75 ans et plus. Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur les valeurs de référence de la testostérone spécifiques à l'âge. Il convient toutefois de tenir compte du fait que, sur le plan physiologique, les taux sériques de testostérone déclinent avec l'âge.

Les patients âgés traités par des produits contenant de la testostérone peuvent être exposés à un risque accru d'hypertrophie de la prostate et de cancer de la prostate, mais le rôle joué par ces produits dans l'apparition de ces maladies est inconnu.

Chez les hommes recevant un traitement de remplacement de la testostérone, la surveillance exercée pour déceler un cancer de la prostate doit être conforme aux pratiques actuelles adoptées dans le cas des hommes eugonadiques.

Femmes enceintes et femmes qui allaitent : Taro-Testosterone (capsules d'undécanoate de testostérone) ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou qui allaitent. La testostérone peut causer des lésions fœtales. Il a été rapporté que l'exposition à la testostérone pendant la grossesse était associée à des anomalies fœtales (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Carcinogénèse

Cancer de la prostate : Les patients âgés traités par des produits contenant de la testostérone peuvent être exposés à un risque accru d'hypertrophie de la prostate et de cancer de la prostate, mais le rôle joué par ces produits dans l'apparition de ces maladies est inconnu.

Cancer du sein : Les patients recevant un traitement prolongé de remplacement de la testostérone par voie parentérale peuvent être exposés à un risque accru de cancer du sein⁸.

Cancer des os : Les patients présentant des métastases osseuses sont exposés à un risque d'hypercalciurie ou d'hypercalcémie exacerbées lorsqu'ils reçoivent simultanément un traitement de remplacement de la testostérone.

Système cardiovasculaire

La testostérone peut augmenter la tension artérielle et elle doit être utilisée avec prudence chez les patients hypertendus.

L'œdème, accompagné ou non d'insuffisance cardiaque congestive, peut constituer une complication grave chez les patients présentant une cardiopathie, une néphropathie ou une maladie hépatique préexistante. Un traitement diurétique peut être nécessaire, en plus de l'arrêt de la prise du médicament.

Les études post-commercialisation donnent à penser qu'un risque accru d'événements cardiovasculaires graves, comme un infarctus du myocarde et un AVC, serait associé au traitement par la testostérone. Avant de commencer un traitement par la testostérone, il convient d'évaluer la présence de tout facteur de risque cardiovasculaire chez le patient (p. ex., présence d'une cardiopathie ischémique) ou de tout antécédent d'événement cardiovasculaire (comme un infarctus du myocarde, un AVC ou une insuffisance cardiaque). Pendant le traitement par la testostérone, il convient aussi de surveiller étroitement le patient pour déceler tout événement cardiovasculaire grave.

Usage abusif et dépendance/tolérance

Taro-Testostérone contient de la testostérone, un médicament contrôlé tel que défini par la *Loi sur les aliments et drogues, partie G*.

Des cas d'usage abusif de testostérone ont été signalés. Généralement, ces cas concernaient l'usage du produit à des doses supérieures à la dose recommandée pour l'indication ou les indications approuvées et en association avec d'autres stéroïdes anabolisants androgènes. L'usage abusif de testostérone et d'autres stéroïdes anabolisants androgènes peut entraîner des effets indésirables graves, incluant des troubles cardiovasculaires (mortels dans certains cas), des troubles hépatiques et/ou des troubles psychiatriques. L'usage abusif de testostérone peut causer une dépendance et des symptômes de sevrage au moment d'une réduction importante de la dose ou de la cessation brusque du traitement. L'usage abusif de testostérone et d'autres stéroïdes anabolisants androgènes présente d'importants risques pour la santé et doit être découragé (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Système endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que les produits contenant de la testostérone altèrent les résultats des épreuves d'hyperglycémie provoquée. Les patients diabétiques doivent être suivis de près et leur dose d'insuline ou d'hypoglycémiant administré par voie orale doit être ajustée en conséquence (voir **Interactions médicament-médicament**).

Le traitement androgénique peut exacerber l'hypercalciurie et l'hypercalcémie (causées par des tumeurs malignes). Les androgènes doivent être administrés avec prudence chez les patients cancéreux à risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée). La surveillance régulière des concentrations de calcium sérique est recommandée chez les patients à risque d'hypercalciurie et d'hypercalcémie. L'hypercalcémie peut survenir chez les patients immobilisés. Si c'est le cas, l'administration du médicament doit être interrompue.

Appareil génito-urinaire

Chez les patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate, une obstruction urétrale aiguë peut survenir.

Fonction hématologique

Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite doivent être vérifiés périodiquement (pour déceler une polycythémie) chez les patients recevant un traitement de remplacement de la testostérone au long cours (voir **Surveillance et analyses de laboratoire**).

Appareil respiratoire

Le traitement des hommes présentant un hypogonadisme par des produits contenant de la testostérone peut accentuer l'effet de l'apnée du sommeil, particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque comme l'obésité ou une pneumopathie chronique.

Fonction sexuelle/reproduction

Une gynécomastie peut survenir et persister occasionnellement chez le patient traité contre l'hypogonadisme. Un priapisme ou une stimulation sexuelle excessive peuvent se manifester. Une oligospermie peut survenir après une administration prolongée ou après l'administration d'une dose excessive.

Surveillance et analyses de laboratoire

Le patient doit se soumettre régulièrement à des épreuves de laboratoire (y compris à une analyse de son taux sérique de testostérone) pour s'assurer d'une réponse adéquate au traitement. Le médecin doit faire preuve d'un bon jugement clinique lorsqu'il examine les résultats de la mesure du taux sérique de testostérone biodisponible ou, si cette mesure n'est pas disponible, ceux de la mesure de la fraction libre de la testostérone, puisque l'administration d'undécanoate de testostérone provoque des fluctuations quotidiennes de ces taux. Le taux sérique de testostérone biodisponible ou la fraction libre de la testostérone doivent être mesurés environ cinq heures après la prise de la capsule d'undécanoate de testostérone, lorsque la concentration maximale est atteinte, chez le patient qui n'est pas à jeun^{1,2}. La posologie doit être adaptée à chaque patient, afin de s'assurer que les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.

Il n'existe actuellement aucun consensus sur le taux de testostérone en fonction de l'âge. Il est généralement accepté que le taux sérique normal de testostérone chez le jeune homme eugonadique se situe environ entre 10,4 et 34,6 nmol/L (entre 300 et 1 000 ng/dL). Il faut tenir compte du fait que les taux physiologiques de testostérone (taux moyens et intervalles de taux) diminuent avec l'âge.

Les épreuves de laboratoire suivantes, effectuées régulièrement, sont recommandées pour s'assurer que les effets indésirables pouvant être liés au traitement de remplacement de la testostérone ou causés par celui-ci soient décelés et pris en charge :

- vérification périodique du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite (pour déceler la polycythémie);
- épreuves de la fonction hépatique;
- antigène prostatique spécifique (APS), toucher rectal, en particulier si le patient éprouve une difficulté croissante à uriner ou si ses habitudes de miction ont changé;
- profil lipidique, cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides; le taux sérique de cholestérol peut augmenter et/ou diminuer pendant le traitement androgénique¹⁵;
- les patients diabétiques doivent être suivis de près et leur dose d'insuline ou d'hypoglycémifiants oraux doit être ajustée en conséquence (voir **Interactions médicament-médicament**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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

Les effets indésirables suivants se sont manifestés pendant des traitements avec des androgènes de façon générale : rétention aqueuse, nervosité, perturbation de l'humeur, myalgie, hypertension, prurit, priapisme, cancer de la prostate, trouble de la prostate, fonction hépatique anormale, anomalie lipidique, augmentation du taux d'APS, inhibition de la fonction testiculaire, atrophie des testicules et oligospermie, impuissance, gynécomastie, épидидymite et irritabilité de la vessie, nausées, ictère cholestatique, péliose hépatique, polycythémie, céphalée, anxiété, dépression, paresthésie généralisée et, rarement, réaction anaphylactoïde. De plus, les effets suivants sont connus pour survenir à la suite de la prise de stéroïdes anabolisants : augmentation ou diminution de la libido, rougeur de la peau, acné, accoutumance, excitation et insomnie, frissons, leucopénie et hémorragie chez les patients recevant une anticoagulothérapie concomitante.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Outre les événements indésirables rapportés pendant les études cliniques, les effets indésirables suivants ont été déterminés après la commercialisation des capsules d'undécanoate de testostérone) (voir le tableau 1). Des effets connus à d'autres préparations à base de testostérone en général ont été répertoriés (voir le tableau 2). Comme ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec certitude leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché de l'undécanoate de testostérone :

<u>Classification par système organique de MedDRA</u>	<u>Effet indésirable</u>
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Polycythémie
Troubles cardiovasculaires :	Tachycardie, fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde
Troubles endocriniens :	Croissance accélérée anormale

Troubles gastro-intestinaux :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, saignement gastro-intestinal
Troubles généraux et au site d'administration :	Œdème, malaise, fatigue
Troubles hépatobiliaires :	Tumeurs hépatiques
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique / réaction d'hypersensibilité
Investigations :	Gain de poids, fluctuation du taux de testostérone, diminution du taux de testostérone, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex., élévation du taux de GGT), anomalies lipidiques, élévation de l'hématocrite, hausse du nombre de globules rouges et augmentation de l'hémoglobine
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Augmentation de l'appétit, variation des électrolytes (azote, potassium, phosphore, sodium), intolérance au glucose, augmentation du taux de cholestérol
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Myalgie, arthralgie
Troubles du système nerveux :	Céphalée, étourdissements
Troubles psychiatriques :	Troubles de la personnalité, confusion, agressivité, dépression, anxiété, diminution de la libido, perturbations cognitives
Troubles rénaux et urinaires :	Troubles rénaux
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Cancer de la prostate, hypertrophie (bénigne) de la prostate, augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique libre, épидидymite, oligospermie, priapisme, impuissance, puberté précoce, gynécomastie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Prurit, éruption cutanée, urticaire, éruption vésico-bulleuse, acné, alopecie, hirsutisme
Troubles vasculaires :	Hypertension

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés pour d'autres préparations à base de testostérone

<u>Classification par système organique de MedDRA</u>	<u>Effet indésirable</u>
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :	Érythropoièse anormale
Troubles généraux et au site d'administration :	Brûlure, induration et éruption cutanée au niveau du site d'application, dermatite de contact, ampoule au niveau du site d'application, érythème au niveau du site d'application
Troubles hépatobiliaires :	Pélioïse hépatique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Diminution du calcium urinaire
Troubles du système nerveux :	Insomnie
Troubles psychiatriques :	Colère
Troubles rénaux et urinaires :	Dysurie, hématurie, incontinence, irritabilité de la vessie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Atrophie des testicules, mastodynie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Dyspnée, apnée du sommeil
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Séborrhée, alopecie androgénique, hirsutisme
Usage abusif et dépendance :	La testostérone, souvent en association avec d'autres stéroïdes anabolisants androgènes, a fait l'objet d'usage abusif à des doses supérieures à la dose recommandée pour l'indication approuvée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les effets indésirables additionnels mentionnés ci-dessous ont été signalés avec l'usage abusif de testostérone et d'autres stéroïdes anabolisants androgènes.
Troubles endocriniens :	Hypogonadisme secondaire ¹

Troubles psychiatriques :	Troubles psychiatriques : Hostilité, agressivité, trouble psychotique, manie, paranoïa, délire
Troubles cardiovasculaires :	Infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque chronique ^{1,2} , arrêt cardiaque, mort subite d'origine cardiaque ¹ , hypertrophie cardiaque ^{1,2} , cardiomyopathie ¹ , arythmie ventriculaire, tachycardie ventriculaire, événements thrombotiques ou emboliques artériels ou veineux (incluant thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose coronarienne, occlusion de la carotide ^{1,2} , thrombose du sinus veineux intracrânien ^{1,2}), accident vasculaire cérébral, accident ischémique cérébral
Troubles hépatobiliaires :	Pélioïse hépatique, cholestase ¹ , lésion hépatique, ictère, insuffisance hépatique
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Alopécie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :	Atrophie des testicules et infertilité due à une azoospermie (chez l'homme); hypertrophie du clitoris et atrophie des seins (chez la femme)

¹ Effet signalé avec capsules d'undécanoate de testostérone

² Certains cas ont entraîné la mort.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Insuline : Chez les patients diabétiques, les effets métaboliques des androgènes peuvent diminuer la glycémie et, par conséquent, le besoin d'insuline.

Propranolol : Dans une étude pharmacocinétique menée sur un produit injectable contenant de la testostérone et dont les résultats ont été publiés, l'administration de cypionate de testostérone a provoqué une augmentation de la clairance du propranolol chez la majorité des hommes soumis à une analyse. On ignore si une telle augmentation se produirait dans le cas des capsules d'undécanoate de testostérone.

Corticostéroïdes : L'administration concomitante de testostérone et de l'ACTH (corticotrophine) ou de corticostéroïdes peut stimuler la formation d'œdèmes; ces médicaments doivent être administrés avec prudence, particulièrement chez les patients atteints de cardiopathie, de néphropathie ou de maladie hépatique.

Anticoagulants : Les androgènes peuvent augmenter la sensibilité aux anticoagulants administrés par voie orale. Il peut être nécessaire de diminuer la dose d'anticoagulant afin de maintenir l'hypoprothrombinémie dans des limites thérapeutiques satisfaisantes.

Cyclosporine : Le traitement de remplacement de la testostérone peut accentuer l'effet de la cyclosporine et augmenter le risque de néphrotoxicité¹³.

Interactions médicament-aliment

Taro-Testosterone (capsules d'undécanoate de testostérone) doit être pris avec un repas car les matières grasses augmentent son absorption¹.

Interactions médicament-herbe médicinale

On a constaté que certains produits en vente libre à base d'herbes médicinales (p. ex., le millepertuis) pouvaient nuire au métabolisme des stéroïdes et, par conséquent, diminuer le taux plasmatique de testostérone³.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les produits contenant de la testostérone peuvent diminuer le taux de globuline liant la thyroxine, causant ainsi une diminution du taux sérique total de T₄ et une augmentation de la fixation de la T₃ et de la T₄ sur une résine échangeuse d'ions. Cependant, le taux d'hormone thyroïdienne libre demeure inchangé et il n'existe aucune preuve clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et réglage posologique

Généralement, une posologie quotidienne de 120 à 160 mg divisée en deux doses prises pendant 2 à 3 semaines, l'une le matin et l'autre le soir, est satisfaisante. Par la suite, le réglage posologique (dose de 40 à 120 mg par jour) doit être fondé sur les taux de testostérone subséquents et/ou sur l'effet clinique obtenu pendant le traitement.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose de ce médicament.

Administration

Afin d'assurer une absorption satisfaisante, Taro-Testosterone (capsules d'undécanoate de testostérone) doit être pris avec un repas et avalé sans être mâché.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucune expérience de surdosage n'a été signalée. Aucun antidote spécifique n'est disponible.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'undécanoate de testostérone, une préparation oralement active à base de testostérone, est un ester d'acide gras de la testostérone naturelle. Contrairement aux autres préparations de testostérone administrées par voie orale, l'undécanoate de testostérone peut éviter la dégradation hépatique en passant par le système lymphatique, ce qui le rend biodisponible oralement.

Le traitement par l'undécanoate de testostérone augmente le taux plasmatique de testostérone ainsi que celui de ses métabolites actifs, provoquant un effet thérapeutique régulier. Chez les hommes eugonadiques, le pic plasmatique de testostérone est atteint environ 4 à 5 heures après l'ingestion et le retour au taux basal se faisant après environ 10 heures. Chez les volontaires et les hommes hypogonadiques, 77 à 93 % de la dose d'undécanoate de testostérone administrée par voie orale était excrétée dans l'urine et les fèces en 3 ou 4 jours¹.

L'undécanoate de testostérone fournit une quantité physiologique de testostérone, générant dans la circulation, un taux de testostérone s'approchant du taux normal (c'est-à-dire entre 10,4 et 34,6 nmol/L [entre 300 et 1 000 ng/dL]) observé chez les jeunes hommes en bonne santé.

Pharmacodynamie

Testostérone et hypogonadisme : La testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), deux androgènes endogènes, sont responsables de la croissance et du développement normal des organes sexuels masculins et du maintien des caractéristiques sexuelles secondaires. 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, comme les poils faciaux, pubiens, thoraciques et axillaires, le développement du larynx, l'épaississement des cordes vocales, la modification de la musculature corporelle et la distribution de la masse adipeuse.

L'hypogonadisme masculin résulte d'une sécrétion insuffisante de testostérone et il est caractérisé par de faibles concentrations sériques de testostérone. Les symptômes associés à l'hypogonadisme masculin comprennent la baisse de la libido accompagnée ou non d'impuissance, la fatigue et la perte d'énergie, la perturbation de l'humeur, la régression des caractéristiques sexuelles secondaires et l'ostéoporose. L'hypogonadisme constitue un facteur de risque d'ostéoporose chez l'homme.

Effets généraux des androgènes : Les médicaments de la classe des androgènes stimulent également la rétention de l'azote, du sodium, du potassium et du phosphore et diminuent l'excrétion urinaire du calcium.

Il a été rapporté que les androgènes augmentaient l'anabolisme des protéines et diminuaient leur catabolisme. Le bilan azoté est amélioré seulement lorsqu'il y a un apport suffisant en calories et en protéines. Il a été rapporté que les androgènes stimulaient la production de globules rouges en augmentant la production d'érythropoïétine.

Les androgènes sont responsables de l'accélération de la croissance chez l'adolescence et de l'arrêt de la croissance staturale qui finit par se produire en raison de la fusion épiphysaire. Chez l'enfant, les androgènes exogènes accélèrent la croissance staturale mais ils peuvent stimuler de façon disproportionnée la maturation osseuse. Leur administration pendant une période prolongée peut entraîner la fusion épiphysaire et l'arrêt du processus de croissance.

Pendant l'administration exogène d'androgènes, la libération de la testostérone endogène peut être inhibée par la rétro-inhibition de l'hormone lutéinisante (LH) produite par l'hypophyse. L'administration de doses élevées d'androgènes exogènes peut également entraîner la suppression de la spermatogenèse par la rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) produite par l'hypophyse.

Chez l'homme hypogonadique, le traitement par l'undécanoate de testostérone entraîne une atténuation des symptômes de déficit en testostérone. Il a été rapporté que le traitement par la testostérone augmentait la densité minérale osseuse ainsi que la masse maigre de l'organisme et diminuait le taux de graisse corporelle, sans que cela soit pertinent sur le plan clinique. Les taux sériques de cholestérol, de LDL, de HDL et de triglycérides peuvent augmenter et/ou diminuer pendant le traitement androgénique. Pendant le traitement par la testostérone, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite connaissent une augmentation dose-dépendante. Au cours d'études cliniques de petite envergure dont les résultats ont été rapportés dans la littérature, l'undécanoate de testostérone n'a été associé à aucune augmentation sérique des enzymes hépatiques⁵. Dans des études de courte durée (jusqu'à 2 ans) menées auprès d'un petit nombre de patients, il n'a pas été démontré que l'undécanoate de testostérone était associé à une augmentation importante du taux d'APS¹¹. Dans d'autres études, le traitement par la testostérone avait un effet variable sur les taux d'APS. Les résultats d'études cliniques indiquent que les traitements par la testostérone, et notamment l'undécanoate de testostérone, peuvent entraîner une augmentation de la taille de la prostate, mais celle-ci n'a pas été associée aux symptômes de prostatisme. Chez les patients atteints d'hypogonadisme et de diabète, les effets métaboliques des androgènes peuvent diminuer la glycémie et, par conséquent, le besoin d'insuline.

Pharmacocinétique

Absorption : Le principe actif des capsules d'undécanoate de testostérone est bien absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. L'undécanoate de testostérone et l'undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone nouvellement formé sont partiellement absorbés par le système lymphatique, évitant le premier passage hépatique. À la suite de l'administration de l'undécanoate de testostérone par voie orale, une partie importante du principe actif, l'undécanoate de testostérone, est absorbée simultanément avec le solvant lipophile à partir de l'intestin dans le système lymphatique, évitant ainsi partiellement l'inactivation du premier passage hépatique. Afin de garantir son absorption, l'undécanoate de testostérone doit être pris au petit déjeuner ou avec un repas normal. Sa biodisponibilité est d'environ 7 %.

Distribution : L'administration d'undécanoate de testostérone radiomarqué (³H-TU) à des hommes a entraîné une radioactivité de la lymphe associée à une absence de métabolisation de l'undécanoate de testostérone et de l'undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone. Le taux maximum de radioactivité était atteint dans la lymphe et le plasma de 2,5 à 5 heures après l'administration.

Métabolisme : L'undécanoate de testostérone est métabolisé partiellement dans la paroi intestinale en undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone. Dans le plasma et les tissus, l'undécanoate de testostérone est hydrolysé en testostérone libre et l'undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone, en dihydrotestostérone. La testostérone libre est rapidement convertie en 5-alpha-dihydrotestostérone, en androstènedione et en œstradiol.

Excrétion : La concentration la plus élevée de radioactivité dans l'urine était observée 2 heures après l'ingestion. Pendant les 24 premières heures, environ 40 % de la dose administrée était excrétée dans l'urine et la récupération totale de la dose dans l'urine durant la première semaine était de 45 à 48 %.

Populations et situations particulières

Enfants : L'undécanoate de testostérone peut être administré pour stimuler la puberté chez des garçons choisis avec soin, dont le retard pubertaire, clairement établi, n'est pas consécutif à un trouble pathologique. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans qu'il n'y ait de gain compensateur sur le plan de la croissance staturale. L'effet sur la maturation osseuse doit être surveillé en évaluant l'âge osseux du poignet et de la main tous les six mois. Ces effets indésirables peuvent empêcher le patient d'atteindre sa taille adulte. Plus le garçon est jeune, plus le risque de compromettre sa stature définitive d'adulte est grand.

Personnes âgées : Les patients âgés traités par des androgènes peuvent être exposés à un risque accru d'hypertrophie de la prostate et de cancer de la prostate bien qu'il y ait un manque de données probantes venant appuyer ce concept.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le médicament à une température se situant entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas réfrigérer. Conserver la plaquette alvéolée dans son emballage extérieur.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque capsule contient 40 mg d'undécanoate de testostérone; les autres ingrédients inactifs comprennent : triglycérides à chaîne moyenne, monolaurate de propylèneglycol, citrate de triéthyle, encre pharmaceutique, eau purifiée et hydroxyanisole butylé (comme agent de conservation).

Autres ingrédients non-médicinaux : glycérine, gélatine et colorant jaune orangé S (E110, FD&C jaune n° 6).

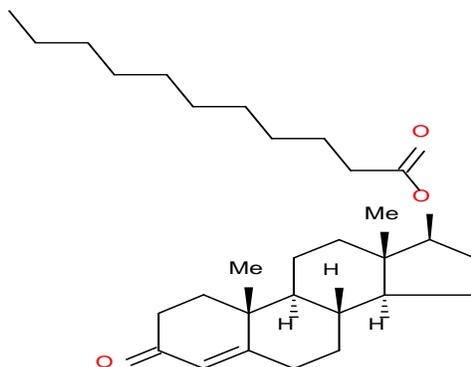
Chaque capsule transparente de Taro-Testosterone (undécanoate de testostérone), de forme ovale et de couleur orange, faite de gélatine molle et portant l'inscription « T4 » à l'encre noire, est remplie de liquide huileux, incolore à jaune pâle. Taro-Testosterone à 40 mg est offert en plaquette alvéolée de 10 capsules, dans une boîte de 3, 6 ou 12 plaquettes alvéolées; et dans des bouteilles contenant 50 et 100 capsules par bouteille.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Undécanoate de testostérone
Nom chimique :	17 bêta-undecanoyloxy-androst-4-en-3-one
Formule moléculaire :	$C_{30}H_{48}O_3$
Poids moléculaire :	456,7
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Température de fusion : 63 °C; solubilité : insoluble dans l'eau; l'undécanoate de testostérone est une poudre cristalline de couleur blanc crème.
-------------------------------	--

ÉTUDES CLINIQUES

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence croisée et à répartition aléatoire comportant deux traitements, deux périodes, deux séquences et une dose unique de capsules de Taro-Testosterone à 40 mg (2 x 40 mg) et de capsules d'Andriol[®] (undécanoate de testostérone) à 40 mg (2 x 40 mg) d'Organon Canada Limited a été menée à jeun auprès de 55 femmes post-ménopausées et en bonne santé.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Undécanoate de testostérone (2 x 40mg) Selon les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit d'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC _T (ng.h/mL)	515,25 567,22 (41,7 %)	562,52 618,38 (44,5 %)	91,60	83,90 à 100,00
SSC _I (ng.h/mL)	561,92 610,19 (38,6 %)	593,67 644,58 (42,8 %)	94,65	86,76 à 103,26
C _{max} (ng /mL)	226,50 270,50 (57,3 %)	245,73 289,46 (52,0 %)	92,17	78,17 à 108,69
T _{max} [§] (h)	5,28 (17,5 %)	5,36 (31,5 %)		
T _½ [§] (h)	1,88 (130,4 %)	1,33 (80,4 %)		

*Taro - Testosterone (undécanoate de testostérone) en capsules à 40 mg

†Andriol® (undécanoate de testostérone) en capsules à 40 mg, Organon Canada Ltd.,

§Exprimé en moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Les capsules d'undécanoate de testostérone ont été administrées à une population d'hommes âgés dans le cadre de plusieurs études cliniques. Au cours d'une étude indépendante dont les résultats figurent dans la littérature, l'undécanoate de testostérone a été utilisé pour traiter 23 patients âgés de 30 à 72 ans (56 ± 13), y compris 20 hommes atteints d'hypogonadisme et 3 hommes ayant subi l'ablation chirurgicale des gonades. Le traitement consistait en l'administration quotidienne de 120 mg d'undécanoate de testostérone par voie orale (40 mg toutes les 8 heures) pendant au moins 2 mois. L'administration d'undécanoate de testostérone a entraîné le rétablissement du taux plasmatique de testostérone chez tous les patients⁹.

Au cours d'une étude indépendante dont les résultats figurent dans la littérature, 207 hommes hypogonadiques âgés de 40 à 83 ans ont été traités pendant 6 mois par l'undécanoate de testostérone (80 mg par jour si le taux de testostérone totale était supérieur à 13 nmol/L et 120 mg s'il était inférieur à 13 nmol/L). Il a été démontré que l'undécanoate de testostérone diminuait le taux d'hormone lutéinisante, le volume de la prostate, le taux d'APS et la cote de symptômes du bas appareil urinaire chez la plupart des sujets¹¹.

Au cours d'une étude indépendante dont les résultats figurent dans la littérature, il a été prouvé que l'administration d'undécanoate de testostérone à raison d'une dose de 80 à 200 mg par jour est un moyen sûr de traiter le déficit androgénique. Cette étude de longue durée a été menée

après de 35 hommes qui ont reçu l'undécanoate de testostérone pendant 120 mois. Les données préliminaires indiquent que l'undécanoate de testostérone ne nuit pas à la fonction hépatique et ne provoque aucune hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) (voir le tableau 3)⁵.

Tableau 3 : Épreuves de la fonction hépatique effectuées chez 33 hommes prenant de 80 à 200 mg d'undécanoate de testostérone (UT) par jour par voie orale au cours d'une étude de 120 mois de suivi. Chez les huit hommes âgés de plus de 50 ans au début du traitement, le débit urinaire a également été mesuré. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart type.

Paramètre	Intervalle de référence	Nombre de mois écoulés depuis le début du traitement par l'UT									
		12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9	< 9
Phosphatase alcaline (U/L)	< 100	75 \pm 12	74 \pm 13	78 \pm 11	71 \pm 14	75 \pm 13	74 \pm 13	75 \pm 13	76 \pm 15	75 \pm 12	74 \pm 13
γ -glutamyl transférase (U/L)	< 30	15 \pm 4	18 \pm 4	13 \pm 7	15 \pm 6	13 \pm 7	16 \pm 6	17 \pm 5	15 \pm 6	16 \pm 5	17 \pm 6
SGOT (AST) (U/L)	de 5 à 15	8 \pm 2	8 \pm 3	9 \pm 3	10 \pm 3	9 \pm 2	8 \pm 3	10 \pm 4	9 \pm 3	9 \pm 3	8 \pm 4
SGPT (AST) (U/L)	de 5 à 15	9 \pm 2	10 \pm 2	9 \pm 3	9 \pm 3	10 \pm 2	9 \pm 3	9 \pm 3	10 \pm 4	9 \pm 3	10 \pm 4
LDH (U/L)	< 175	118 \pm 20	112 \pm 21	115 \pm 27	128 \pm 21	125 \pm 22	110 \pm 23	124 \pm 26	119 \pm 24	127 \pm 31	116 \pm 30
a-fetoprotéine (pg/L)	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50	< 50
Thrombotest (sec)	de 44 à 55	47 \pm 1,2	46 \pm 1,5	46 \pm 1,6	46 \pm 1,6	46 \pm 1,5	47 \pm 1,5	46 \pm 1,9	47 \pm 1,2	46 \pm 1,4	47 \pm 1,5
Céphaline kaolin (sec)	de 46 à 50	48 \pm 1,2	46 \pm 1,4	46 \pm 1,4	46 \pm 1,5	46 \pm 1,4	47 \pm 1,4	48 \pm 1,2	48 \pm 1,4	48 \pm 1,7	48 \pm 1,4
Phosphatase acide (U/L)	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
Testostérone (T) (nmol/L)	de 8 à 24	5,4 \pm 1,9		6,0 \pm 2,0		6,1 \pm 1,8	5,9 \pm 1,7			6,7 \pm 1,8	6,5 \pm 1,4
Dihydrotestostérone (DHT) (nmol/L)	de 0,8 à 2,5	3,5 \pm 1,2		3,4 \pm 1,3		3,2 \pm 1,4	3,3 \pm 1,3				
17 β -œstradiol (E2) (pmol/L)	de 40 à 120	122 \pm 37		135 \pm 40		121 \pm 42	136 \pm 48			126 \pm 29	141 \pm 35
Rapport T:DHT	de 8 à 12	1,6 \pm 0,7		1,8 \pm 0,8		1,9 \pm 0,8	1,7 \pm 0,8			2,0 \pm 0,8	2,0 \pm 0,7
Débit urinaire (mL/sec)	de 15 à 25	18 \pm 4	20 \pm 5	19 \pm 5	18 \pm 4	19 \pm 5	20 \pm 4	20 \pm 4	20 \pm 5	21 \pm 4	19 \pm 6

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'humain

Chez les hommes en bonne santé, une dose de 160 mg par jour administrée par voie orale pendant 14 jours ne diminuait ni les taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) ni la réponse de l'hypophyse à la stimulation par l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Chez les patients présentant un hypogonadisme hypergonadotrope, l'administration d'undécanoate de testostérone entraînait une normalisation de la fonction de l'hypophyse et diminuait considérablement les taux de FSH et de LH.

Chez les patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope, les taux moyens de FSH et de LH ainsi que la réponse de l'hypophyse tendaient à redevenir normaux (voir les figures 1 et 2, et le tableau 4)⁴.

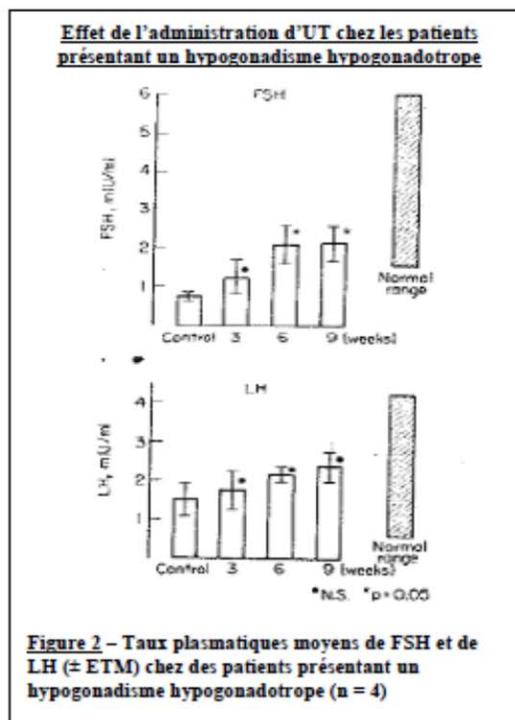
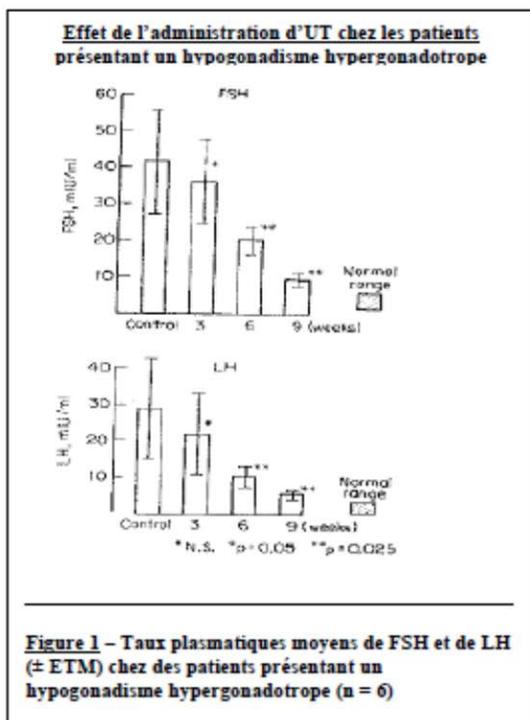


Tableau 4 : Réponses cumulatives de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculostimulante (FSH) à l'administration par voie i.v. de 25 µg de LHRH chez des patients présentant un hypogonadisme hypergonadotrope (valeur moyenne et intervalle) et hypogonadotrope (valeurs individuelles)

Sujets	LH, mUI/90min		FSH, mUI/90min	
	Avant le traitement	Après 9 semaines	Avant le traitement	Après 9 semaines
Patients présentant un hypogonadisme hypergonadotrope (n = 4)	3947 [de 907 à 4551]	1282 [de 571 à 1938]	2684 [de 948 à 3817]	436 [de 205 à 1040]
Patients présentant un hypogonadisme hypogonadotrope (n = 2)	114	267	93	112
Hommes normaux [moyenne ± ÉT : n = 16]*	96	233	122	178
		410±65		89±37

*Franchimont *et al.* [1975a]

Le taux sérique maximum peut être atteint de 1 à 8 heures après l'ingestion d'undécanoate de testostérone par voie orale. Chez les hommes eugonadiques, les concentrations plasmatiques de testostérone doublent 4 à 5 heures après ingestion, avec un retour au taux basal se faisant après environ 10 heures. En général, chez les patients hypogonadiques, les taux plasmatiques moyens de testostérone semblent s'élever plus lentement que ceux de la 5-alpha-dihydrotestostérone et de l'androstènedione. L'augmentation relativement lente des concentrations de testostérone peut être

attribuable à la clairance élevée de la testostérone. Une diminution des concentrations de protéines porteuses des stéroïdes sexuels (SHBG) entraînant une diminution de la liaison aux protéines de la testostérone a été observée, ce qui explique l'augmentation des taux de testostérone libre et biologiquement active.

L'undécanoate de testostérone est métabolisé partiellement dans la paroi intestinale en undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone. Dans le plasma et les tissus, l'undécanoate de testostérone est hydrolysé en testostérone libre et l'undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone, en dihydrotestostérone. La testostérone libre est rapidement convertie en 5-alpha-dihydrotestostérone, en androstènedione et en œstradiol (voir le tableau 5)¹².

Tableau 5 : Effet de l'administration d'UT sur les taux hormonaux plasmatiques d'hommes hypogonadiques atteints du syndrome de Klinefelter. Comparaison de l'UT avec un placebo¹⁶

Taux plasmatiques de T, de 5a-DHT et de SHBG

Hormone plasmatique	Aucun traitement Moyenne (ÉT)	Placebo Moyenne (ÉT)	UT 1 ^{er} mois Moyenne (ÉT)	UT 2 ^e mois Moyenne (ÉT)
Testostérone (PG/ML)	3071 (882)	2976 (732)	3777 (1540)	3558 (717)
DHT (pg/mL)	361 (47)	375 (69)	1083* (314)	1042** (223)
Œstradiol (pg/mL)	49,6 (22,1)	31,1 (6,4)	46,5 (31,6)	38,3* (6,2)
SHBG (nmol/T)	3,26 (0,69)	2,7 (0,7)	1,68* (0,5)	1,72** (0,6)
LH (U/T)	32,0 (6,2)	32,8 (12,2)	23,9 (7,4)	23,0** (11,2)
FSH (U/T)	39,5 (4,6)	39,9 (6,9)	35,4* (6,3)	29,6* (12,52)

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Après l'administration d'undécanoate de testostérone marqué au tritium chez des volontaires en bonne santé et des hommes hypogonadiques, environ 85 % de la radioactivité était excrétée en 4 jours, soit 70 % dans l'urine et 15 % dans les fèces. Les principaux métabolites urinaires étaient l'androstérone et l'étiocolanolone.

On a également retrouvé de la testostérone et du 5-bêta-androstane-3-alpha-17-bêta-diol. Les quantités relatives étaient semblables à celles trouvées après l'administration de testostérone par voie intraveineuse.

La concentration la plus élevée de radioactivité dans l'urine était observée 2 heures plus tard. Pendant les 24 premières heures, environ 40 % de la dose administrée était excrétée dans l'urine et la récupération totale de la dose dans l'urine durant la première semaine était de 45 à 48 % (voir la figure 3)⁶.

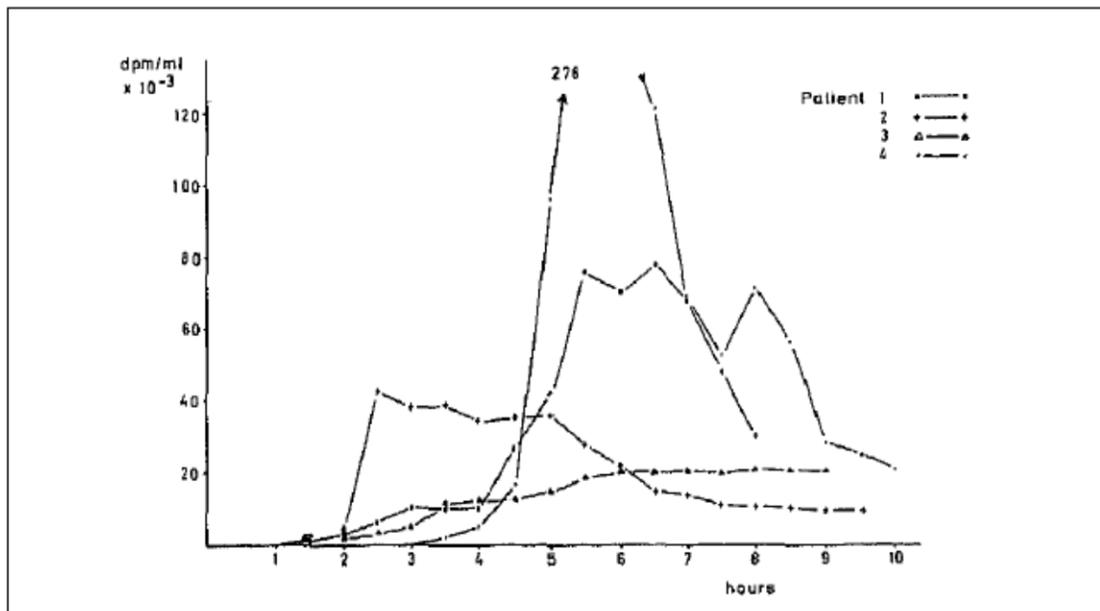


Figure 3

Apparition de la radioactivité dans la lymphe après administration orale de [³H]-UT dissout dans l'huile d'arachide. Des échantillons de lymphe étaient recueillis toutes les 30 minutes au moyen d'un cathéter dans le canal thoracique. Les patients 1 et 2 ont reçu la substance radioactive uniquement par un tube glissé dans l'estomac et le patient 3 a reçu en plus 100 mg d'UT non radioactif. Le patient 4 a avalé 10 capsules de gélatine renfermant la même quantité d'UT radioactif et d'UT non radioactif que le patient 3.

La prise de capsules d'undécanoate de testostérone avec de la nourriture augmente nettement la biodisponibilité de la testostérone comparativement à la prise à jeun. Par conséquent, l'undécanoate de testostérone doit être pris avec un repas (voir la figure 4)¹.

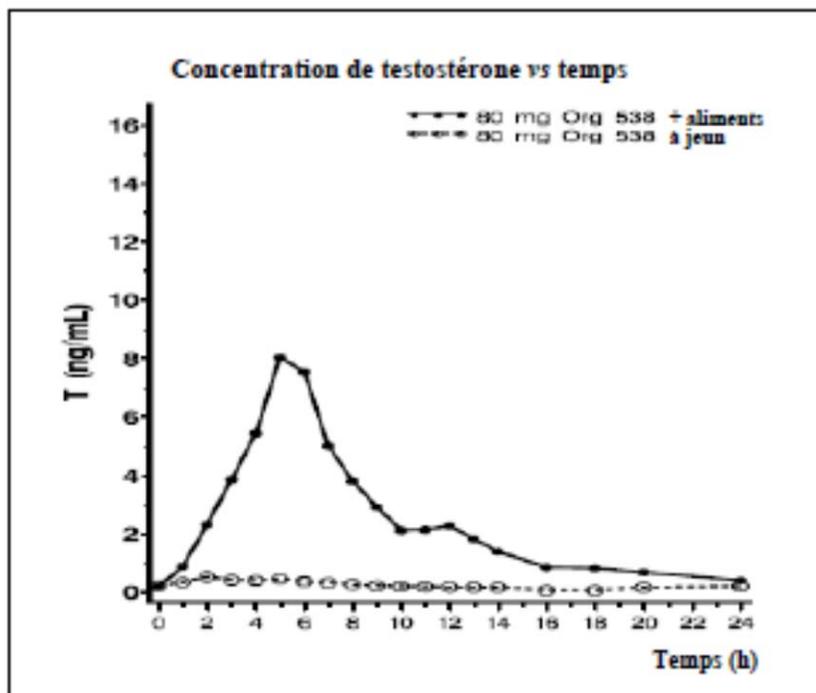


Figure 4 : Concentration moyenne de testostérone par rapport au temps par traitement

Pharmacologie chez l'animal

Des études *in vitro* et *in vivo* menées chez le rat indiquaient que l'undécanoate de testostérone n'est pas métabolisé par les sucs gastriques et qu'il n'est métabolisé que légèrement dans la lumière intestinale. Des études montraient également que l'undécanoate de testostérone est métabolisé dans une moindre mesure que la testostérone au niveau de la paroi de l'intestin pendant l'absorption. Les métabolites polaires sans la chaîne latérale d'undécanoate sont absorbés par la veine porte et l'undécanoate de testostérone non modifié ainsi que son métabolite principal, l'undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone, sont absorbés par l'intermédiaire du système lymphatique de l'intestin. On a découvert que l'undécanoate de testostérone et l'undécanoate de 5-alpha-dihydrotestostérone étaient présents dans les chylomicrons plasmatiques, puis qu'ils étaient absorbés par le système lymphatique et transportés dans la circulation périphérique. Ainsi, l'undécanoate de testostérone ne subit pas d'inactivation de premier passage hépatique.

Un modèle canin avec mise en place d'une canule dans la lymphe thoracique utilisant une méthode avec isotopes stables a fourni d'autres preuves du transport lymphatique de l'undécanoate de testostérone après l'administration postprandiale. Lorsqu'il était administré par voie orale, l'undécanoate de testostérone transporté par le système lymphatique représentait entre 91,5 et 99,7 % de l'ester disponible pour absorption générale. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique hors modèle indiquaient que $84,1 \pm 8,2$ % de la testostérone disponible pour absorption générale après la prise d'undécanoate de testostérone provenait de l'hydrolyse générale de l'undécanoate de testostérone transporté par le système lymphatique. Ces données montrent que le transport de l'undécanoate de testostérone par le système lymphatique de l'intestin entraîne une augmentation de l'exposition générale de la testostérone en évitant l'important effet de premier passage. Ceci explique également pourquoi la biodisponibilité de l'undécanoate de

testostérone est moins grande lorsque le médicament est administré en l'absence de nourriture que lorsqu'il est administré avec de la nourriture¹².

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

	DL ₅₀ mg/kg	
	Voie orale	Voie sous-cutanée
souris	4000	2880
rat	4000	2880

Toxicité de doses répétées

Chez les rats recevant par voie orale, pendant 52 semaines, jusqu'à 80 mg/kg/jour d'undécanoate de testostérone (capsules) dissout dans l'acide oléique, seuls des effets généraux attribuables, directement ou indirectement, au profil normal connu des androgènes ont été observés. Ces effets comprenaient :

- une augmentation de la consommation de nourriture et un gain de poids corporel chez les femelles;
- une augmentation des valeurs liées aux paramètres des globules rouges chez les femelles;
- une augmentation du poids des reins et de la prostate;
- une diminution du poids de l'hypophyse, des glandes surrénales, des testicules, de l'épididyme et des ovaires;
- une inhibition de la spermatogenèse et de l'activité ovarienne;
- une augmentation de l'activité utérine;
- une augmentation du taux de phosphatase alcaline et du poids du foie chez les femelles.

Chez les chiens auxquels on a administré, pendant 52 semaines, jusqu'à 80 mg/kg/jour de l'undécanoate de testostérone par voie orale, des changements hormonaux réversibles similaires se sont produits, sauf en ce qui concerne l'augmentation du poids des reins et des testicules. Le poids des reins est demeuré élevé durant une période d'arrêt du médicament de 11 semaines et la spermatogenèse est restée basse chez ce groupe de chiens.

Bien qu'aucune augmentation réversible du poids de la prostate n'ait été observée après 26 semaines, une telle augmentation se produisait après 52 semaines d'administration du médicament.

Mutagenèse

Les résultats du test d'Ames sur *Salmonella* et du test du micronoyau chez le rat ont démontré que l'undécanoate de testostérone n'a aucune activité mutagène.

Carcinogénèse

Les tests effectués par implantation sous-cutanée chez la souris et le rat pour évaluer le pouvoir carcinogène du propionate de testostérone ont entraîné la formation de tumeurs du col de l'utérus chez les souris femelles et d'adénomes prostatiques chez les rats mâles. Le traitement néonatal de souris femelles par injection sous-cutanée de testostérone a provoqué des lésions épithéliales hyperplasiques de l'appareil génital et une augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires. La 5-bêta-dihydrotestostérone augmentait également l'incidence de tumeurs mammaires chez la souris lorsqu'elle était administrée aux nouveau-nés par injection sous-cutanée.

Effets toxiques sur la reproduction

Des rats mâles ayant atteint leur maturité sexuelle ont reçu, par voie orale, 5, 20 ou 80 mg/kg/jour d'undécanoate de testostérone ou un placebo pendant les 9 semaines précédant l'accouplement avec des femelles non traitées ainsi que pendant les deux semaines de la période d'accouplement. Les mâles de première génération (F₀) ont été soumis à d'autres accouplements 3, 10 et 14 semaines après l'arrêt du traitement. La moitié des femelles ont été examinées après 20 jours de gestation tandis que les autres femelles ont poursuivi leur gestation jusqu'à la mise bas et ont élevé leurs petits jusqu'à l'âge de 28 jours. Des mâles et des femelles de deuxième génération (F₁) ont été sélectionnés et leur fertilité et leur performance en matière d'accouplement ont été évaluées.

À une dose de 80 mg/kg/jour, une diminution de la fertilité était observée et une augmentation des pertes pré-implantatoires (portée de taille réduite) chez les rates ayant été accouplées à des rats traités était notée. Cet effet semblait réversible. À l'exception d'une diminution du poids corporel après le sevrage constatée chez la progéniture mâle issue du dernier accouplement, la croissance, le développement et la fertilité des petits étaient similaires dans tous les groupes. L'autopsie des mâles F₀ effectuée 18 semaines après l'arrêt du traitement par l'undécanoate de testostérone à raison de 80 mg/kg/jour a révélé une diminution importante du poids absolu et relatif des testicules.

Fonction hépatique du lapin

La fonction hépatique de lapins ayant reçu un placebo, de l'undécanoate de testostérone ou de la méthyltestostérone à une dose de 10 mg par jour pendant 10 jours a été évaluée en mesurant la clairance de la bromesulfonephtaléine (BSP) et l'activité plasmatique de la SGOT et de la SGPT. L'undécanoate de testostérone n'avait aucun effet nuisible sur la fonction hépatique (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Effets de l'undécanoate de testostérone (UT) et de la méthyltestostérone (MeT) administrés par voie orale (10 mg/kg/jour pendant 10 jours) sur les résultats des épreuves de la fonction hépatique chez le lapin (moyenne ± ÉT)

BSP (10 µg/mL dans le plasma)					
	5 minutes+	10 minutes+	20 minutes+	SGOT (unités Karmen/mL)	SGPT (unités Karmen/mL)
Témoin (comprimés de placebo)	81±12	33±5	9±1	10±1	24±2
TU	106±9	35±5	7±1	11±1	25±3
Met	161±25*	76±13*	19±4*	52±9*	60±13*

BSP Bromesulfonephtaléine

SGOT Sérum glutamo-oxaloacétique transaminase

SGPT Sérum glutamo-pyruvique transaminase

+ après l'administration de BSP (15 mg/kg)

* significatif sur le plan statistique

RÉFÉRENCES

1. Bagchus WM, Hust R, Maris F, Schnabel PG, Houwing NS. Important Effect of Food on the Bioavailability of Oral Testosterone Undecanoate. *Pharmacotherapy* 2003;23:319-25.
2. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab* 2006;91(6):1995-2010.
3. Donovan JL, DeVane CL, Lewis JG, Wang J, Ruan Y, Chavin KD, Markowitz JS. (2005) Effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: A pilot study. *Phytotherapy Research* 19:901.
4. Franchimont, P., Kicovic, P.M., Mattei, A. and Roulier, R. Effects of oral testosterone undecanoate in hypogonadal male patients. *ClinEndocrinol* 1978; 9:313-320.
5. Gooren LJG. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15:212-5.
6. Horst, H.J., Holtje, W.J., Dennis, M., Coert, A. Geelan, J. and Voigt, K.D. Lymphatic absorption and metabolism of orally administered testosterone undecanoate in man. *KlinWoch* 1976; 54:875-879.
7. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals in humans. 1979; 21:519-547.
8. Medras M, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sicinska-Werner T. (2006) Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Research and Treatment* 96:263-265.
9. Morales, A and Lunefeld, B. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *The Aging Male* 2002; 5: 74-86.
10. Nieschlag *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA ISSAM, and EAU recommendations. *International Journal of Andrology*, 2005; 28:125-7.
11. Perchersky, A.V. *et al.* Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. *Int. Journal of Andrology* 2002, 25:119-125
12. Shakleford, DM *et al.* Contribution of Lymphatically Transported Testosterone Undecanoate to the Systemic Exposure of Testosterone after Oral Administration of Two Andriol[®] Formulations in Conscious Lymph Duct-Cannulated Dogs. *JPET* 2003; Vol. 306: 925-33.
13. Shenfield Gillian M, Griffin Judit m. Clinical Pharmacokinetics of Contraceptive Steroids An Update. *Clin. Pharmacokinet.* 1991, 20(1): 15-37.
14. Skakkebaek, N.E., Bancroft, J., Davidson, D.W. and Warner, P. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double-blind controlled study. *Clinendocrinol* 1981; 14:49-61.

15. Uyanik, B.S. *et al.* Beneficial Effects of Testosterone Undecanoate on the Lipoprotein Profiles in Healthy Elderly Men. Department of Biochemistry and Urology. 1996:73-82.
16. Wu, F.C.W., Bancroft, J., Davidson, D.W. and Nicol, K. The behavioural effects of testosterone undecanoate in adult men with Klinefelter's Syndrome. ClinEndocrinol 1982; 16:489-497.
17. Monographie de produit, Andriol, Merck Canada Inc., Numéro de contrôle 207863, Date de révision : le 10 novembre 2017.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**



**Taro-Testosterone
capsules d'undécanoate de testostérone à 40 mg**

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada de Taro-Testosterone 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 de Taro-Testosterone. Pour toute question sur 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 qui désigne cette affection est « hypogonadisme ». Pour établir ce diagnostic, votre médecin s'appuie sur les résultats de l'analyse de votre taux sanguin de testostérone et certains symptômes cliniques (entre autres, incapacité à avoir ou à maintenir une érection [impuissance], infertilité, baisse de la libido, fatigue, humeur dépressive ou perte osseuse causée par des taux hormonaux réduits).

Les effets de ce médicament :

Taro-Testosterone est absorbé par l'intestin et libère de la testostérone dans la circulation sanguine.

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

- si vous avez un cancer de la prostate ou du sein ou si l'on soupçonne que vous avez un tel cancer;
- si vous éprouvez de la difficulté à uriner en raison de l'augmentation du volume de votre prostate;
- si vous avez une allergie connue à l'un des ingrédients du médicament (voir le paragraphe intitulé « Les ingrédients non médicinaux importants » dans la présente section);
- Les femmes NE doivent PAS prendre Taro-Testosterone. Les femmes enceintes et celles qui allaitent sont particulièrement vulnérables. La testostérone peut causer des lésions chez le bébé à naître.

L'ingrédient médicinal :

Undécanoate de testostérone

Les ingrédients non médicinaux importants :

Citrate de triéthyle, colorant jaune orangé S (E110, FD&C

jaune no 6), eau purifiée, encre pharmaceutique, gélatine, glycérine, hydroxyanisole butylé (comme agent de conservation), monolaurate de propylèneglycol, triglycérides à chaîne moyenne.

Les formes posologiques :

Chaque capsule contient 40 mg d'undécanoate de testostérone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'innocuité et l'efficacité de Taro-Testosterone n'ayant pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans, ce médicament ne doit pas être administré à cette population de patients.

Il existe très peu de renseignements d'études cliniques sur l'utilisation de la testostérone chez les hommes âgés (de plus de 65 ans) pour soutenir le caractère sécuritaire de la testostérone lorsque celle-ci est administrée pendant une période prolongée. Vous ne devriez pas recourir à la testostérone pour essayer de perdre du poids ou d'augmenter votre masse musculaire ou pour améliorer vos performances sportives car elle peut causer de graves problèmes de santé.

Vous ne devriez pas prendre de testostérone pour traiter le dysfonctionnement sexuel ou l'infertilité masculine.

Votre médecin mesurera votre taux sanguin de testostérone avant et pendant le traitement et, selon les résultats de ces analyses, pourrait devoir ajuster la dose Taro-Testosterone.

Avant de prendre Taro-Testosterone, consultez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous éprouvez de la difficulté à uriner en raison de l'augmentation du volume de votre prostate. Les patients âgés peuvent être exposés à un risque accru d'hypertrophie de la prostate ou de cancer de la prostate;
- si vous avez un cancer de la prostate (confirmé ou soupçonné);
- si vous avez une maladie du foie, des reins ou du cœur;
- si vous êtes hypertendu;
- si vous êtes atteint de diabète. Taro-Testosterone peut influencer sur le taux de sucre dans le sang;
- si vous êtes atteint de troubles respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil);
- si vous suivez un régime à teneur réduite en sel ou en sucre;
- si vous avez des allergies;
- si vous avez un cancer du sein;
- si vous êtes alité;

- si vous présentez une enflure du visage, des mains, des pieds ou de la partie inférieure des jambes.
- si vous présentez des troubles cardiaques ou des vaisseaux sanguins ou des antécédents de ces troubles, comme des crises cardiaques, un AVC ou des caillots sanguins dans les poumons ou les jambes.

Taro-Testosterone renferme du jaune orangé S, un colorant pouvant causer des réactions allergiques.

Usage abusif et dépendance au médicament

Taro-Testosterone contient de la testostérone, un médicament contrôlé en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues, partie G*.

Votre médecin doit suivre vos progrès dans le cadre de consultations régulières afin de s'assurer que ce médicament ne vous cause aucun effet indésirable. Le développement osseux de tout adolescent de sexe masculin qui reçoit des androgènes pour traiter un retard pubertaire doit faire l'objet d'un suivi tous les six mois.

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous a dit de le faire. La prise d'une dose trop élevée de ce médicament, seul ou en association avec d'autres médicaments similaires que l'on nomme stéroïdes anabolisants androgènes (SAA), peut entraîner des effets secondaires graves, notamment **des troubles de santé touchant le cœur et les vaisseaux sanguins** et pouvant causer la mort, **des problèmes au foie et de santé mentale**. Si vous faites un usage abusif de Taro-Testosterone, vous pourriez développer une dépendance et présenter des symptômes de sevrage si vous en prenez de plus petites quantités ou si vous cessez de le prendre subitement. **Ne faites pas l'utilisation abusive de Taro-Testosterone, seul ou avec d'autres médicaments appelés SAA, car cela pourrait occasionner des effets secondaires graves.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien :

Vous prenez ou avez pris dernièrement d'autres médicaments ou des produits à base d'herbes médicinales (millepertuis), même s'il s'agit de produits en vente libre.

Voici les médicaments qui peuvent interagir avec Taro-Testosterone :

- Insuline
- Corticostéroïdes
- Propranolol
- Warfarine
- Cyclosporine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ne partagez jamais vos capsules de Taro-Testosterone avec quiconque. Votre médecin vous a prescrit Taro-Testosterone afin de répondre à vos besoins particuliers. Il est essentiel que vous le preniez tel qu'il vous a été prescrit par votre médecin.

Dose habituelle :

Généralement, la dose habituelle est de 3 à 4 capsules par jour pendant les deux ou trois premières semaines. La dose subséquente (de 1 à 3 capsules par jour) doit être déterminée en fonction de l'effet clinique obtenu pendant les premières semaines du traitement.

Pour garantir une absorption satisfaisante, Taro-Testosterone **doit** être pris avec un repas. Avalez les capsules entières sans les mâcher, avec de l'eau ou un autre liquide.

Prenez la moitié de la dose quotidienne le matin et l'autre moitié le soir, si la posologie comprend plus d'une capsule. Si la posologie quotidienne consiste en un nombre impair de capsules, prenez le nombre plus élevé de capsules le matin.

Dose excessive :

Si vous croyez avoir pris trop de Taro-Testosterone, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, ne doublez pas votre dose le lendemain pour vous rattraper. Recommencez à prendre vos doses habituelles le lendemain.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Taro-Testosterone peut provoquer des effets secondaires. Les effets secondaires suivants ont été signalés pour des produits contenant de la testostérone :

- augmentation du taux d'antigène prostatique spécifique (APS);
- augmentation du volume de la prostate (hypertrophie bénigne de la prostate);
- augmentation du nombre de globules rouges (les cellules qui transportent l'oxygène dans le sang);
- augmentation du taux de globules rouges par rapport au volume sanguin total (hématocrite);

- augmentation de la concentration de la composante des globules rouges qui a pour fonction de transporter l’oxygène (hémoglobine);
- acné;
- modification de l’humeur, dépression;
- érection prolongée ou douloureuse;
- perturbations du sommeil causées par des troubles respiratoires;
- agressivité ou comportement agressif;
- augmentation du volume des seins et douleur aux seins;
- perte de cheveux et calvitie;
- tension artérielle élevée;
- gain de poids;
- maux de tête, étourdissements;
- rythme cardiaque accéléré ou irrégulier, caillots sanguins dans les poumons ou les jambes.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU’IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement une attention médicale d'urgence
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Troubles du foie accompagnés de symptômes comme des nausées ou des vomissements, des vomissements de sang, un jaunissement des yeux ou de la peau.			✓
	Enflure des pieds ou de la partie inférieure des jambes chez les patients présentant des lésions au cœur, aux reins ou au foie.		✓	
	Bouffées de chaleur ou rougeur de la peau ou toute modification de la couleur de la peau.		✓	
	Éruption cutanée ou	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU’IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement une attention médicale d'urgence
	Cas graves seulement	Tous les cas	
démangeaisons, urticaire.			
Selles noires, visqueuses ou pâles; urine foncée.		✓	
Taches mauves ou rouges sur le corps ou à l’intérieur de la bouche ou du nez.			✓
Mal de gorge et/ou fièvre.	✓		
Douleur (continue) à l’abdomen ou à l’estomac, douleur, sensibilité ou enflure dans la région de l’abdomen ou de l’estomac.	✓		
Perte d’appétit (continue), mauvaise haleine (continue).	✓		
Confusion, étourdissements, maux de tête (fréquents ou continus), dépression mentale.	✓		
Sensation d’inconfort (continue).	✓		
Essoufflement.		✓	
Saignement inhabituel, fatigue inhabituelle.			✓
Érections trop fréquentes, trop prolongées ou			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement une attention médicale d'urgence
		Cas graves seulement	Tous les cas	
	trop douloureuses, envie fréquente d'uriner. Crise cardiaque et AVC			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti durant la prise de Taro-Testosterone, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants et l'entreposer à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas réfrigérer. Conserver la plaquette alvéolée dans son emballage extérieur. Ne pas conserver les médicaments périmés ou inutilisés et s'assurer que les médicaments jetés demeurent hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](#) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Taro-Testosterone :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#), le site Web du fabricant <www.siteweb.document>, ou en téléphonant le 1-800-<numéro de téléphone>.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive,
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Dernière révision : 25 octobre 2018