

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Taro-Testosterone Gel

Gel de testostérone à 1 % p/p

Androgènes

POUR USAGE TOPIQUE SEULEMENT

Taro Pharmaceuticals Inc.
130, East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date de préparation : 19 octobre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 243359

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	21
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	35

 **Taro-Testosterone Gel**

Gel de
testostérone
1 %
p/p

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Topique	Gel à 1 %	Alcool <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Taro-Testosterone Gel est indiqué en traitement de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes dans les cas de pathologies associées à un déficit ou à une absence de testostérone endogène (hypogonadisme).

Taro-Testosterone Gel ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes non spécifiques évocateurs d'hypogonadisme si le déficit en testostérone n'a pas été établi et si d'autres étiologies responsables de la survenue de ces symptômes n'ont pas été exclues. Le déficit en testostérone doit être clairement démontré par des signes cliniques et confirmé par des essais biochimiques (dans ses lignes directrices, la Société d'endocrinologie recommande deux tests séparés de préférence le matin) avant l'instauration d'un traitement de remplacement de la testostérone, y compris le traitement par Taro-Testosterone Gel. À cause de la variabilité des résultats des tests de laboratoire, tous les dosages de la testostérone doivent être effectués au même laboratoire.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

Les données recueillies lors d'essais cliniques comparatifs appuyant l'utilisation de Taro-Testosterone Gel chez les personnes âgées sont limitées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

- **Taro-Testosterone Gel ne doit pas être utilisé chez les femmes.**
- **Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact de peau à peau avec les sites d'application de Taro-Testosterone Gel chez l'homme. La testostérone peut nuire au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'exposition secondaire à la testostérone et Populations particulières**). Si un site d'application de Taro-Testosterone Gel non lavé ou non couvert ou si un vêtement exposé au médicament vient en contact direct avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, celle-ci doit immédiatement laver au savon et à l'eau la région générale de sa peau qui est entrée en contact avec le médicament.**
- Les androgènes sont contre-indiqués chez les hommes aux prises avec un cancer connu ou soupçonné de la prostate ou du sein.
- Taro-Testosterone Gel ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à l'un de ses ingrédients, y compris la testostérone USP, laquelle est synthétisée chimiquement à partir du soya. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes EXPOSITION SECONDAIRE À LA TESTOSTÉRONE

- **La virilisation a été signalée chez des enfants ayant fait l'objet d'une exposition secondaire au gel de testostérone, y compris Taro-Testosterone Gel.**
- **Les enfants doivent éviter le contact avec la zone d'application non lavée ou non recouverte par des vêtements chez les hommes utilisant Taro-Testosterone Gel.**
- **Les professionnels de la santé doivent aviser les patients de se conformer de manière stricte au mode d'emploi.**

(Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Risque d'exposition secondaire à la testostérone. Il faut se conformer de manière stricte aux précautions suivantes afin de minimiser le risque d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de la peau traitée par Taro-Testosterone Gel).

Risque d'exposition secondaire à la testostérone

~~L'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants et les femmes peut découler de~~

l'utilisation du gel de testostérone par les hommes. Des cas d'exposition secondaire entraînant une virilisation chez les enfants ont été signalés dans le contexte de la surveillance postcommercialisation. Les signes et les symptômes ont compris l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et de la libido, le comportement agressif et l'âge osseux avancé. Dans la plupart des cas, ces signes et symptômes ont régressé en l'absence d'exposition au gel de testostérone. Dans quelques cas, cependant, les organes génitaux hypertrophiés ne sont pas retournés entièrement à la taille normale selon l'âge, et l'âge osseux est demeuré légèrement plus élevé que l'âge chronologique. Dans certains cas, le risque de transfert a été augmenté en raison du non-respect des précautions relatives à l'utilisation appropriée du gel de testostérone.

Les changements inappropriés quant à la taille des organes génitaux ou le développement prématuré de la pilosité pubienne ou de la libido chez les enfants ou les changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation considérable de l'acné ou les autres signes de virilisation chez les femmes adultes doivent être signalés à un médecin et la possibilité de l'exposition secondaire au gel de testostérone doit également être portée à l'attention du médecin. On doit cesser d'utiliser le gel de testostérone dans les plus brefs délais jusqu'à ce que la cause de la virilisation soit déterminée.

Pour réduire au minimum le risque d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de peau traitée par Taro-Testosterone Gel, il est conseillé de se conformer de manière stricte aux précautions suivantes :

- Les enfants et les femmes doivent éviter tout contact avec la zone d'application du gel de testostérone non lavée ou non couverte d'un vêtement chez les hommes qui en font l'usage.
- Taro-Testosterone Gel doit être appliqué uniquement sur les épaules, le haut des bras et/ou l'abdomen (la zone d'application devrait se limiter à la région qui sera recouverte par le chandail à manches courtes du patient); le port d'une chemise pour couvrir le ou les sites d'application permet d'éviter tout transfert de Taro-Testosterone Gel de l'homme traité à la partenaire féminine.
- Les patients doivent se laver les mains à l'eau et au savon immédiatement après avoir appliqué Taro-Testosterone Gel.
- Les patients doivent couvrir d'un vêtement (une chemise, par exemple) la zone d'application une fois que le gel topique est sec.
- Lorsqu'il prévoit un contact cutané direct avec la zone d'application du médicament, 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 de Taro-Testosterone Gel qui n'a pas été couverte et/ou lavée ou avec les chandails ou autres tissus non lavés (par exemple, serviettes et draps) de l'utilisateur du gel de testostérone, cette personne doit laver soigneusement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible. Des études montrent que les résidus de testostérone disparaissent de la surface de la peau lors d'un lavage à l'eau et au savon.

Généralités

Les androgènes doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des troubles cardiovasculaires (p. ex., insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique), troubles rénaux ou maladie hépatique préexistants (voir **Appareil cardiovasculaire**).

Il existe très peu de données recueillies lors des essais cliniques sur l'emploi de Taro-Testosterone Gel chez les hommes âgés (> 65 ans) appuyant l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation prolongée de ce médicament. Les effets sur la prostate et sur les taux d'événements cardiovasculaires ainsi que les résultats importants sur la santé des patients demeurent inconnus.

Taro-Testosterone Gel ne doit pas être utilisé pour améliorer la composition corporelle, augmenter la masse osseuse et musculaire, augmenter la masse maigre de l'organisme ni réduire la masse grasse totale de l'organisme. L'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies. Des problèmes de santé graves et nuisibles à long terme peuvent survenir.

Il n'a pas été démontré que la testostérone était sûre et efficace pour stimuler la performance athlétique. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves sur la santé, ce médicament ne doit pas être utilisé à cette fin.

Si le déficit en testostérone n'a pas été établi, le traitement de remplacement de la testostérone ne doit pas être utilisé pour le traitement de la dysfonction sexuelle.

Le traitement de remplacement de la testostérone n'est pas un traitement contre la stérilité masculine.

Le gel est inflammable. Après l'application de Taro-Testosterone Gel, il est important de laisser le gel sécher complètement avant de fumer ou de s'approcher d'une flamme nue.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes qui allaitent :

Taro-Testosterone Gel ne doit pas être utilisé chez les femmes, en raison du manque d'évaluation et du risque d'effets virilisants (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Même si on ignore la quantité de testostérone transférée dans le lait maternel, Taro- Testosterone Gel est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel pourrait être exposé le nourrisson (voir **CONTRE- INDICATIONS**).

Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact de peau à peau avec des sites d'application de Taro-Testosterone Gel chez l'homme. La testostérone est tératogène et peut nuire au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. Si un site d'application de Taro-Testosterone Gel non lavé ou non couvert d'un vêtement ou si un vêtement exposé au médicament vient en contact direct avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, celle-ci doit immédiatement laver au savon et à l'eau la région générale de sa peau qui est entrée en contact avec le médicament (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Potentiel reproducteur des femmes et des hommes

Infertilité

Des cas d'affections des testicules, d'atrophie des testicules et d'oligospermie ont été observés pendant l'utilisation du gel de testostérone à 1 % (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

À de fortes doses d'androgènes exogènes, y compris le gel de testostérone à 1 %, il peut y avoir suppression de la spermatogenèse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Des cas d'atrophie des testicules, d'hypofertilité et d'infertilité ont été rapportés chez des hommes ayant abusé des stéroïdes androgéniques anabolisants.

Il a été rapporté que l'administration de testostérone exogène peut causer la suppression de la spermatogenèse chez les rats, les chiens et les primates non humains, celle-ci étant réversible avec l'arrêt du traitement.

L'utilisation du gel de testostérone à 1 % n'est pas indiquée chez les femmes (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

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

Un traitement par des androgènes doit être utilisé avec prudence chez les hommes atteints d'hypogonadisme causant un retard pubertaire. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans produire de gain compensateur de la croissance linéaire. Cet effet indésirable peut compromettre l'atteinte de la taille adulte. Plus l'enfant est jeune, plus grand est le risque de compromettre sa taille définitive. Il convient de surveiller étroitement l'effet des androgènes sur la maturation osseuse en évaluant régulièrement l'âge osseux des poignets et des mains.

Gériatrie (personnes > 65 ans) :

Les données recueillies lors d'essais cliniques comparatifs appuyant l'utilisation de la testostérone chez les personnes âgées sont très limitées et il n'existe quasiment aucun essai clinique comparatif mené auprès de sujets âgés de 75 ans et plus.

Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie prostatique, de cancer de la prostate et d'aggravation des signes et symptômes des voies urinaires inférieures.

Les patients âgés et les autres patients ayant des caractéristiques cliniques ou démographiques que l'on sait associées à un risque accru de cancer de la prostate doivent subir des examens visant à déceler la présence d'un cancer de la prostate, avant l'instauration du traitement de remplacement de la testostérone.

Carcinogénèse

Prostate

Les androgènes peuvent accélérer l'évolution du cancer de la prostate subclinique et de l'hyperplasie prostatique bénigne. Chez les hommes recevant un traitement de remplacement de la testostérone, il convient de surveiller étroitement et régulièrement l'état de la prostate conformément aux pratiques actuelles chez les hommes eugonadiques. Avant le début du traitement de remplacement de la testostérone, il importe de déterminer les patients à risque (ceux qui présentent des antécédents cliniques ou familiaux) et de faire subir à tous les patients un examen détaillé visant à détecter un cancer de la prostate préexistant.

Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie prostatique ou de cancer de la prostate (voir **Populations particulières, Gériatrie**).

Sein

Les patients traités sur une longue période avec des androgènes peuvent courir un risque accru de cancer du sein. Il convient donc de surveiller étroitement et régulièrement l'état des seins des hommes recevant un traitement de remplacement de la testostérone.

Foie

L'usage prolongé de fortes doses d'androgènes 17-alpha-alkylés administrés par voie orale (p. ex., la méthyltestostérone) a été associé à de graves effets hépatiques indésirables (pélioïse hépatique, néoplasmes hépatiques, hépatite cholestatique et ictère). La pélioïse hépatique peut être une complication mettant la vie du patient en danger et peut même être fatale. Le traitement de longue durée par l'énanthate de testostérone, qui a pour effet d'élever les taux sanguins sur des périodes prolongées, a occasionné de nombreux adénomes hépatiques. Taro- Testosterone Gel n'est pas un agent connu pour produire ces effets indésirables.

Squelette

L'emploi concomitant d'androgènes peut exacerber une hypercalciurie/hypercalcémie chez les patients présentant des métastases osseuses. Il est donc recommandé de surveiller régulièrement les concentrations sériques de calcium chez ces patients.

Appareil cardiovasculaire

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

Les androgènes, y compris Taro-Testosterone Gel à 1 %, peuvent favoriser la rétention du sodium et de l'eau. Chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque, hépatique ou rénale grave ou de cardiopathie ischémique, le traitement par la testostérone peut entraîner des complications graves caractérisées par l'œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive et en de tels cas, le traitement doit être cessé immédiatement. En plus de l'arrêt du médicament, un traitement

diurétique peut s'imposer.

Les études postcommercialisation suggèrent un risque accru de manifestations cardiovasculaires graves, comme l'infarctus du myocarde, l'accident cérébrovasculaire et les événements thromboemboliques veineux, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, associé 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. Si l'un de ces événements indésirables graves est soupçonné, il faut arrêter le traitement par Taro-Testosterone Gel, et instaurer une évaluation et une prise en charge appropriées.

Dépendance/tolérance

Taro-Testosterone Gel contient de la testostérone, substance contrôlée de l'annexe G selon la définition de la Loi sur les aliments et drogues.

Système endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que les androgènes altéraient les résultats des tests de tolérance au glucose. Les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être adaptée en conséquence (voir **Interactions médicament-médicament**).

Le traitement par des androgènes peut exacerber une hypercalciurie/hypercalcémie (provoquée par des tumeurs malignes). Les androgènes doivent être utilisés avec prudence chez les patients cancéreux à risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée). Une surveillance régulière des concentrations sériques de calcium est recommandée chez les patients à risque d'hypercalciurie/hypercalcémie.

L'hypercalcémie peut survenir chez des patients immobilisés. Le cas échéant, il faudra mettre fin au traitement.

Hématologie

Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite des patients qui reçoivent un traitement prolongé par des androgènes afin de déceler toute polyglobulie (voir **Surveillance et essais de laboratoire**).

Les dérivés alkylés oraux de testostérone, par exemple, la méthandrosténolone, ont été signalés comme réduisant le besoin d'anticoagulant chez les patients qui prennent des anticoagulants par voie orale (p. ex., la warfarine). Les patients prenant des anticoagulants par voie orale exigent une étroite surveillance du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine,

particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par des androgènes (voir **Interactions médicament-médicament**).

Appareil respiratoire

Le traitement des hommes hypogonadiques par la testostérone peut potentialiser une apnée du sommeil, particulièrement chez ceux qui ont des facteurs de risque tels que l'obésité ou des maladies pulmonaires chroniques.

Fonction sexuelle/reproduction

Chez les patients traités pour un hypogonadisme, il peut fréquemment se développer une gynécomastie (signalée chez 1 à 3 % des patients durant les essais cliniques) qui, occasionnellement, persistera.

Le priapisme ou une stimulation sexuelle excessive peut se produire.

Une oligospermie peut survenir après une administration prolongée ou une dose excessive par rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pituitaire (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Effets généraux des androgènes**).

Peau

Il importe de consulter un médecin en cas de changement de la distribution pileuse corporelle, d'augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de virilisation de la partenaire ou de toute autre personne (enfant compris) ayant eu un contact de peau à peau avec la zone d'application de Taro-Testosterone Gel.

Les réactions au site d'application associées à l'utilisation de la testostérone transdermique peuvent se caractériser par une irritation cutanée (y compris érythème, induration ou brûlure).

Surveillance et essais de laboratoire

Il convient d'effectuer un suivi régulier (incluant la détermination des concentrations sériques de testostérone) afin de s'assurer que le patient répond adéquatement au traitement.

À l'heure actuelle, on n'est pas parvenu à un consensus concernant l'obtention de taux de testostérone spécifiques selon l'âge. Le taux sérique normal de testostérone pour les jeunes hommes eugonadiques est généralement compris entre 10,4 et 34,6 nmol/L (300 à 1 000 ng/dL). Toutefois, il convient de tenir compte du fait que les taux de testostérone (moyenne et éventail) physiologiquement déclinent avec l'âge. Les hommes ayant des taux inférieurs aux valeurs de laboratoire de référence et qui manifestent des symptômes sont des candidats à un traitement de remplacement de la testostérone et doivent être évalués en conséquence.

On recommande de réaliser systématiquement les épreuves de laboratoire suivantes pour s'assurer que tout effet défavorable soit décelé et pris en charge :

- Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite afin de déceler toute polyglobulie;
- La fonction hépatique pour détecter toute hépatotoxicité associée à l'usage d'androgènes;
- Le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS), l'examen rectal digital, surtout si le patient présente peu à peu des difficultés à la miction ou un changement dans ses habitudes mictionnelles;
- Le bilan lipidique, le cholestérol total, le C-LDL, le C-HDL et les triglycérides;
- Les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être adaptée en conséquence (voir **Interactions médicament-médicament**).

Un ajustement de la posologie ou l'arrêt du traitement pourrait être nécessaire jusqu'à ce que les valeurs reviennent à la normale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du 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 s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dans un essai clinique comparatif, on a traité par le gel de testostérone 154 patients pendant une période allant jusqu'à 6 mois (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Le tableau 1 présente les effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation du gel de testostérone et signalés par ≥ 1 % des patients. Les quatre effets indésirables les plus fréquents sont : acné (1 à 8 %), résultats anormaux des tests de laboratoire* (3 à 6 %), réactions au(x) site(s) d'application (3 à 5 %) et troubles prostatiques** (3 à 5 %).

Tableau 1. Effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation du gel de testostérone en essai clinique comparatif sur une période de 180 jours

Effets indésirables	5 g n = 7	7,5 g n = 4	10 g n = 7
Acné	1 %	3 %	8 %
Alopécie	1 %	0 %	1 %

Réactions au(x) site(s) d'application	5 %	3 %	4 %
Asthénie	0 %	3 %	1 %
Dépression	1 %	0 %	1 %
Labilité émotionnelle	0 %	3 %	3 %
Gynécomastie	1 %	0 %	3 %
Céphalée	4 %	3 %	0 %
Hypertension	3 %	0 %	3 %
Résultats anormaux des tests de laboratoire*	6 %	5 %	3 %
Baisse de la libido	0 %	3 %	1 %
Nervosité	0 %	3 %	1 %
Seins douloureux	1 %	3 %	1 %
Troubles prostatiques**	3 %	3 %	5 %
Troubles testiculaires***	3 %	0 %	0 %

* On a obtenu des *résultats anormaux lors des analyses de laboratoire* chez neuf patients, soit un ou plusieurs des incidents suivants: taux élevé d'hémoglobine ou d'hématocrite, hyperlipidémie, triglycérides élevés, hypokaliémie, baisse des HDL, élévation du glucose, élévation de la créatinine ou élévation de la bilirubine totale.

** On a constaté des *troubles prostatiques*, soit cinq patients qui ont eu un grossissement de la prostate, 1 patient, une hypertrophie bénigne de la prostate, et 1 patient, un APS (antigène prostatique spécifique) élevé.

*** Les *troubles testiculaires* sont survenus chez deux patients : un patient présentant une varicocèle gauche et l'autre patient une légère sensibilité du testicule gauche.

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

Troubles endocriniens	Hirsutisme
Troubles généraux et liés à l'administration	Œdème périphérique
Troubles génito-urinaires	Altération de la fonction urinaire
Troubles du système nerveux	Étourdissements
Troubles psychiatriques	Anxiété, hostilité, amnésie
Troubles de l'appareil génital et affections mammaires	Troubles péniers
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	Sécheresse de la peau, altération de la couleur des cheveux, transpiration, paresthésie
Troubles vasculaires	Vasodilatation

Les manifestations indésirables qui suivent et possiblement liées à l'utilisation du gel de testostérone ont été observées chez moins de 1 % des patients : amnésie, anxiété, altération de la couleur des cheveux, étourdissements, sécheresse de la peau, hirsutisme, hostilité, altération de la fonction urinaire, paresthésie, troubles péniers, œdème périphérique, transpiration et vasodilatation.

Dans cet essai clinique du gel de testostérone, on a signalé à l'occasion des réactions cutanées aux sites d'application du produit, mais aucun cas n'a été assez grave pour exiger un traitement ou l'arrêt du médicament. Chez six patients (4 %) de l'essai, on a observé des effets indésirables qui ont entraîné l'arrêt du gel de testostérone. Il faut mentionner : hémorragie cérébrale, convulsions (aucun de ces deux cas n'a été considéré comme lié à l'administration du gel de testostérone), dépression, tristesse, pertes de mémoire, augmentation de l'antigène prostatique spécifique et hypertension. Aucun des patients sous le gel de testostérone n'a dû cesser le traitement à cause de réactions cutanées.

Dans une étude pharmacocinétique non comparative chez 10 patients, on a observé deux réactions indésirables associées au gel de testostérone, à savoir asthénie et dépression chez un patient et augmentation de la libido et hyperkinésie chez l'autre. Dans d'autres études portant sur 17 patients, on a constaté un cas de chacun des symptômes suivants : acné, érythème au niveau du thorax et adénome prostatique bénin, associés à une formulation de gel de testostérone à 2,5 % en application dermique.

Par ailleurs, cent-soixante-deux (162) patients ont reçu le gel de testostérone sur des périodes allant jusqu'à 3 ans dans le cadre d'une étude de suivi à long terme des patients qui avaient terminé l'essai clinique comparatif. Le tableau 2 résume les effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation du gel de testostérone et signalés par 2 sujets ou plus dans au moins un groupe de traitement dans le cadre d'une utilisation prolongée du gel de testostérone.

Tableau 2 : Incidence d'effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation du gel de testostérone dans la prolongation de l'essai clinique ouvert de 3 ans

<u>Catégorie/Classification des effets indésirables</u>	Groupe de traitement n = 162 (%)
Résultats anormaux des épreuves de laboratoire *	15 (9,3)
Sécheresse de la peau	3 (1,9)
Réactions au(x) site(s) d'application	9 (5,6)
Acné	5 (3,1)
Prurit	3 (1,9)
Hypertrophie de la prostate	19 (11,7)
Cancer de la prostate	2 (1,2)
Symptômes urinaires **	6 (3,7)
Gynécomastie	4 (2,5)
Troubles testiculaires ***	3 (1,9)
Anémie	4 (2,5)

* *Des résultats anormaux des épreuves de laboratoire* ont été notés chez quinze patients, consistant en l'un ou plusieurs des événements suivants : élévations des taux d'AST, d'ALT, de testostérone, d'hémoglobine ou d'hématocrite, de cholestérol, du rapport cholestérol/LDL, des triglycérides, des HDL ou de la créatinine sérique.

** *Les symptômes urinaires* comprenaient nycturie, retard de la miction, incontinence urinaire, rétention urinaire, miction impérieuse et jet urinaire faible.

*** *Les troubles testiculaires* touchaient trois patients, soit deux cas de testicules non palpables et un cas de légère sensibilité au niveau du testicule droit.

Deux patients ont rapporté de graves événements indésirables considérés possiblement reliés au traitement, soit une thrombose veineuse profonde (TVP) et un trouble prostatique ayant nécessité une résection transurétrale de la prostate (RTUP). Neuf patients ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables considérés possiblement reliés au traitement par le gel de testostérone, dont deux patients ayant accusé des réactions au(x) site(s) d'application, un cas d'insuffisance rénale et cinq cas de troubles prostatiques (y compris 4 cas d'augmentation du taux sérique d'APS et 1 cas d'augmentation de l'APS avec hypertrophie de la prostate). Tous les patients qui avaient dû abandonner le traitement en raison de l'augmentation de leur taux sérique d'APS s'en étaient retirés avant le jour 357.

Au cours de la période initiale de 6 mois de l'étude, la variation moyenne des taux d'APS a affiché une augmentation statistiquement significative de 0,26 ng/mL. Les taux sériques d'APS ont donc, par la suite, été mesurés tous les 6 mois. Bien qu'aucune augmentation statistiquement significative du taux moyen d'APS n'ait été notée du 6^e mois jusqu'à la fin du 36^e mois de traitement par le gel de testostérone parmi l'ensemble du groupe de 162 patients inscrits dans cette prolongation d'étude à long terme, on a observé une augmentation du taux sérique d'APS chez environ 18 % des sujets. Dans la prolongation d'étude à long terme, la variation globale moyenne des valeurs sériques de

l'APS par rapport au début de l'étude a été de 0,11 ng/mL pour le groupe entier.

Vingt-neuf (29) (18 %) patients ont répondu au critère du protocole en cours quant à l'augmentation de l'APS sérique, défini comme étant une valeur ≥ 2 fois la valeur de départ ou une valeur distincte absolue ≥ 6 ng/mL. Vingt-cinq de ces patients ont par ailleurs répondu à ce critère en vertu d'une valeur post-départ d'au moins deux fois la valeur de référence au départ. Dans la plupart de ces cas (22/25), la valeur sérique maximale atteinte de l'APS était ≤ 2 ng/mL. La première occurrence d'une augmentation préstipulée post-valeur de départ du taux d'APS sérique a été notée au 12^e mois de traitement, ou avant ce mois-là, chez la plupart des patients qui avaient répondu à ce critère (23 sur 29; 79 %).

Quatre patients ont répondu à ce critère défini par un taux sérique d'APS ≥ 6 ng/mL et, parmi ceux-ci, les valeurs sériques maximales du taux d'APS étaient de 6,2 ng/mL, de 6,6 ng/mL, de 6,7 ng/mL et de 10,7 ng/mL (chez les patients traités par le gel de testostérone). Chez deux de ces patients sous traitement par le gel de testostérone, la biopsie a révélé un cancer de la prostate. Dans le cas du premier patient, les taux d'APS étaient de 4,7 ng/mL et de 6,2 ng/mL respectivement au départ et au mois 6/dernier mois. Quant au deuxième patient, ses taux d'APS étaient de 4,2 ng/mL, de 5,2 ng/mL, de 5,8 ng/mL et de 6,6 ng/mL respectivement au départ, au mois 6, au mois 12 et au dernier mois.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Tableau 3 : Résultats des épreuves de laboratoire suscitant des inquiétudes cliniques observés au jour 90 ou à la dernière visite et non au départ

Test de laboratoire	Critères des valeurs très basses et des valeurs très élevées obtenus lors des tests de laboratoire	Jour 90						Dernière visite								
		Valeurs très basses			Valeurs très élevées			Valeurs très basses				Valeurs très élevées				
		Testostérone en gel 50	Testostérone en gel 100	Testostérone en timbre	Testostérone en gel 50	Testostérone en gel 100	Testostérone en timbre	Testostérone en gel 50	Testostérone en gel 75	Testostérone en gel 100	Testostérone en timbre	Testostérone en gel 50	Testostérone en gel 75	Testostérone en gel 100	Testostérone en timbre	
CHIMIE																
Glucose	TB : <=40; TÈ : >=175	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Potassium (K)	TB : <=3; TÈ : >=6	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Calcium (CA)	TB : <=8,2; TÈ : >=12	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Précipités phosphoreux inorganiques	TB : <=1,7; TÈ : >=9	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
AST (SGOT)	TÈ : >=2,6 LSN	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Triglycérides	TÈ : >=450	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
HÉMATOLOGIE																
Nombre de globules blancs	TB : <=2,5; TÈ : >=16	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hémoglobine	TB : <=9,4; TÈ : >=18	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	3 (4 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (3 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Hématocrite	TB : <=37; TÈ : >=56	1 (1 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
IMMUNOLOGIE																
Antigène prostatique spécifique	TÈ : >=5,5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Seuls les patients ayant obtenu des résultats aux épreuves de laboratoire répondant pour la première fois aux critères d'inquiétude clinique au jour 90 ou à la dernière visite sont inclus dans ce tableau.

TB = Valeur de laboratoire très basse, TÈ = Valeur de laboratoire très élevée; LSN = Limite supérieure de la normale.

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

Exposition secondaire à la testostérone chez les enfants

Des cas d'exposition secondaire entraînant une virilisation chez les enfants ont été signalés dans le contexte de la surveillance postcommercialisation. Les signes et les symptômes de ces cas signalés ont compris l'hypertrophie du clitoris (avec intervention chirurgicale) ou du pénis, le développement prématuré de pilosité pubienne, l'augmentation des érections et de la libido, le comportement agressif et l'âge osseux avancé. Dans la plupart des cas ayant signalé un résultat, ces signes et symptômes ont régressé en l'absence d'exposition au gel de testostérone. Dans quelques cas, cependant, les organes génitaux hypertrophiés ne sont pas retournés entièrement à la taille normale selon l'âge, et l'âge osseux est demeuré légèrement plus élevé que l'âge chronologique. Dans certains cas, le contact cutané direct avec la zone d'application d'un homme utilisant un gel de testostérone a été signalé. Dans au moins un des cas, la personne l'ayant signalé a considéré la possibilité d'une exposition secondaire par l'entremise d'articles tels un chandail ou d'autres tissus (serviettes et draps) ayant été en contact avec l'utilisateur du gel de testostérone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

En plus des effets indésirables signalés pendant les essais cliniques, il faut mentionner quelques réactions indésirables identifiées pendant l'utilisation du gel de testostérone suivant sa mise en marché. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence, ni d'établir un rapport de cause à effet avec l'exposition au médicament :

Tableau 4 : Réactions indésirables signalées depuis la commercialisation du gel de testostérone et réactions connues du traitement standard à la testostérone :

Classification par système/organe selon la terminologie de MedDRA	Réaction indésirable au médicament
Troubles du système sanguin et lymphatique :	Polyglobulie (élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite), érythropoïèse anormale et augmentation du nombre de globules rouges
Troubles cardiovasculaires :	Tachycardie, fibrillation auriculaire, hypertension, vasodilatation (bouffées de chaleur) et thromboembolie veineuse, incluant thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
Troubles endocriniens :	Croissance accélérée anormale Alopécie androgénétique, hirsutisme
Troubles gastro-intestinaux :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, saignements gastro-intestinaux
Troubles généraux et liés au site d'administration :	Œdème, malaise, asthénie, fatigue, réaction au site d'application (p. ex., cheveux décolorés, peau sèche, brûlure, induration, éruption cutanée, dermatite, vésicule, érythème, paresthésie, prurit)
Troubles génito-urinaires :	Dysurie, hématurie, incontinence, irritabilité vésicale
Troubles hépatobiliaires :	Néoplasmes hépatiques, péliose hépatique
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique, réaction d'hypersensibilité

Investigations :	Gain de poids, fluctuation des taux de testostérone, réduction des taux de testostérone, anomalies de la fonction hépatique (p. ex., transaminases, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, bilirubine), anomalies lipidiques (hyperlipidémie, taux de triglycérides élevé, diminution du taux de lipoprotéines de haute densité)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Augmentation de l'appétit, changements électrolytiques (azote, potassium, phosphore, sodium), baisse de l'excrétion urinaire de calcium, intolérance au glucose, cholestérol élevé
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Myalgie, arthralgie
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (kystes et polypes) :	Cancer de la prostate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Troubles du système nerveux :	Insomnie, céphalées, étourdissements, apnée du sommeil, amnésie
Troubles psychiatriques :	Troubles de la personnalité, confusion, colère, agressivité, dépression, anxiété, baisse de la libido, trouble cognitif, labilité émotionnelle, nervosité
Troubles de l'appareil génital et affections mammaires :	Hypertrophie de la prostate (bénigne), élévation du taux d'antigène prostatique spécifique libre, atrophie testiculaire, épидидymite, oligospermie, priapisme, impuissance, puberté précoce, gynécomastie, mastodynie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Dyspnée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Prurit, éruptions cutanées, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse, séborrhée, acné, alopecie

De plus, l'un des patients a mentionné une maladie sérique et un autre, avoir un hépatome et une polykystose rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Insuline :

Chez les patients diabétiques, les effets métaboliques des androgènes peuvent réduire le taux de glucose sanguin et, par conséquent, le besoin d'insuline.

Propranolol :

Dans une étude pharmacocinétique publiée sur un produit de testostérone injectable, on mentionne que l'administration de cypionate de testostérone a entraîné une augmentation de la clairance du propranolol chez la majorité des hommes évalués. On ignore si cela pourrait s'appliquer à Taro-Testosterone Gel.

Corticostéroïdes :

L'administration simultanée de testostérone et d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou de corticostéroïdes peut favoriser la formation d'œdèmes; ainsi, il ne faut administrer ces médicaments qu'avec précaution, particulièrement chez les patients ayant une maladie cardiaque, rénale ou hépatique.

Anticoagulants :

Les androgènes peuvent accroître la sensibilité aux anticoagulants oraux. Par conséquent, il est recommandé de surveiller plus fréquemment le rapport international normalisé (RIN) et le temps de prothrombine chez les patients qui prennent des anticoagulants, particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par des androgènes. La dose d'anticoagulant pourrait devoir être réduite afin de maintenir une hypoprothrombinémie thérapeutique satisfaisante.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

Des rapports issus de la littérature médicale révèlent que certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex. millepertuis) vendus sans ordonnance peuvent interférer avec le métabolisme stéroïdien et, par conséquent, réduire les concentrations plasmatiques de testostérone.

Effets du médicament sur les résultats d'essais de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire les concentrations de globuline fixant la thyroxine, entraînant une baisse des concentrations sériques totales de T₄ et une augmentation de la fixation de T₃ et T₄ sur une résine échangeuse d'ions. Les concentrations d'hormones thyroïdiennes libres demeurent par contre inchangées, et on n'a pas obtenu de preuves cliniques de dysfonction thyroïdienne.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Taro-Testosterone Gel est un gel incolore (transparent ou légèrement opalescent) ayant une odeur d'alcool et contenant 1 % de testostérone. Taro-Testosterone Gel permet une libération transdermique continue de testostérone, qui est le principal androgène endogène circulant, pendant 24 heures après une seule application sur la peau propre, sèche et intacte des épaules, de la partie supérieure des bras et/ou de l'abdomen.

Une application quotidienne de 5 g, de 7,5 g ou de 10 g de Taro-Testosterone Gel fournit respectivement 50 mg, 75 mg ou 100 mg de testostérone par jour à la surface de la peau. Environ 10 % de la dose de testostérone appliquée est absorbée par une peau de perméabilité moyenne sur une période de 24 heures. Taro-Testosterone Gel procure des concentrations physiologiques de testostérone donnant lieu à des concentrations de testostérone circulante qui correspondent aux

concentrations qui prévalent normalement (10,3 à 36,2 nmol/L ou 300 à 1 000 ng/dL) chez les hommes sains.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie initiale et usuelle recommandée pour Taro-Testosterone Gel est de 5 g (pour générer 50 mg de testostérone) (deux sachets de 25 mg ou un sachet de 50 mg) en application topique unique quotidienne le matin (de préférence à la même heure chaque jour) sur la peau sèche, propre et intacte des épaules, de la partie supérieure des bras et/ou de l'abdomen.

Comme certains patients peuvent retirer des bienfaits de doses plus élevées, il convient de mesurer les concentrations sériques de testostérone après l'instauration du traitement pour faciliter l'établissement de la posologie adéquate et à intervalles réguliers par la suite afin de s'assurer que la posologie est toujours appropriée. Si la réaction clinique voulue n'est pas obtenue ou si les concentrations sériques de testostérone sont inférieures à la limite inférieure de la normale (10,3 nmol/L ou 300 ng/dL), on peut augmenter la dose quotidienne de Taro- Testosterone Gel à 1 % en la faisant passer de 5 g à 7,5 g ou de 7,5 g à 10 g chez les hommes adultes, selon les directives du médecin. Si la concentration sérique de testostérone est supérieure aux valeurs normales, la dose quotidienne de testostérone peut être réduite. Si la concentration sérique de testostérone est constamment supérieure aux valeurs normales avec une dose quotidienne de 50 mg de testostérone, il convient alors de cesser le traitement par Taro- Testosterone Gel à 1 %. De plus, les concentrations sériques de testostérone doivent être mesurées périodiquement.

Taro-Testosterone Gel est présenté en sachets unidoses de 2,5 g ou de 5,0 g de gel.

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

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

Administration

Si on a recours à un sachet unidose de Taro-Testosterone Gel, on doit presser dans la paume de la main la moitié (½) du contenu du sachet et l'appliquer immédiatement aux endroits choisis. Après avoir appliqué la première moitié du sachet, appliquer la deuxième moitié de la même manière. Les sites d'application doivent sécher pendant quelques minutes avant que le patient ne se vête. On doit se laver les mains au savon et à l'eau immédiatement après l'application de Taro-Testosterone Gel.

Il faut éviter de fumer ou de s'approcher d'une flamme jusqu'à ce que le gel ait séché, car les produits à base d'alcool comme Taro-Testosterone Gel sont inflammables.

Consignes particulières concernant l'administration du médicament :

Le médecin ou le professionnel des soins de santé doit informer les patients de ce qui suit :

- Taro-Testosterone Gel ne doit pas être appliqué au scrotum.
- Taro-Testosterone Gel doit être appliqué une fois par jour sur une peau sèche, propre, saine et

intacte.

- Actuellement, on ne sait pas combien de temps il faut attendre pour prendre une douche ou faire de la natation après l'application de Taro-Testosterone Gel. Pour une absorption optimum de la testostérone, il semble raisonnable d'attendre au moins 5 à 6 heures après l'application avant de prendre une douche ou de se baigner. Quoi qu'il en soit, prendre une douche ou faire de la natation 1 heure après ne devrait entraîner que des effets minimes sur la quantité de Taro-Testosterone Gel absorbée, si cela demeure plutôt rare.

On peut éviter tout transfert de Taro-Testosterone Gel à une autre personne en couvrant d'une chemise à manches longues (en coton/polyester) le ou les site(s) d'application.

Risque d'exposition secondaire à la testostérone et mesures à prendre pour éviter toute exposition secondaire :

L'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants et les femmes peut découler de l'utilisation du gel de testostérone par les hommes. Des cas d'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants ont été signalés, les signes et les symptômes comprenant l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif.

- Les médecins doivent aviser les patients des signes et symptômes rapportés de l'exposition secondaire lesquels peuvent comprendre les suivants :
 - Chez les enfants : un développement sexuel imprévu, y compris l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif.
 - Chez les femmes : des changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation de l'acné ou d'autres effets de la testostérone.
- La possibilité d'exposition secondaire au gel de testostérone doit également être portée à l'attention d'un professionnel de la santé.
- On doit cesser d'utiliser le gel de testostérone dans les plus brefs délais jusqu'à ce que la cause de la virilisation soit identifiée.

Il faut se conformer de manière stricte aux précautions suivantes afin de minimiser le risque d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de la peau des hommes qui font l'usage de gel de testostérone.

- **Les enfants et les femmes doivent éviter le contact avec la zone d'application du gel de testostérone** sur la peau des hommes qui en font l'usage.
- **Pour réduire au minimum le potentiel de transfert à d'autres personnes**, les patients utilisant Taro-Testosterone Gel doivent appliquer le produit conformément au mode d'emploi et se conformer rigoureusement aux directives suivantes :
 - **Se laver les mains** au savon et à l'eau immédiatement après l'application du produit.
 - **Couvrir le site d'application** d'un vêtement après que le gel ait séché.
 - **Laver soigneusement la zone d'application** avec de l'eau et du savon avant toute situation au cours de laquelle un contact cutané direct avec une autre personne est possible avec la zone d'application du médicament.
 - Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application de

Taro-Testosterone Gel qui n'a pas été couverte et/ou lavée ou avec les chandails ou autres tissus non lavés (par exemple, serviettes et draps) de l'utilisateur du gel de testostérone, cette personne doit laver soigneusement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible. Des études montrent que les résidus de testostérone disparaissent de la surface de la peau lors d'un lavage à l'eau et au savon.

SURDOSAGE

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

Les symptômes d'un surdosage par la testostérone ne sont pas connus. Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement du surdosage vise à soulager les symptômes et doit comporter des mesures de soutien.

Un cas de surdose aiguë d'énanthate de testostérone à la suite d'une injection a été signalé dans la littérature. Il s'agissait d'un cas d'accident vasculaire cérébral chez un patient présentant une concentration plasmatique élevée de testostérone de 11 400 ng/dL (395 nmol/L).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Taro-Testosterone Gel contient 1 % de testostérone et permet une libération transdermique continue de testostérone, principal androgène endogène circulant.

Pharmacodynamie

Testostérone et hypogonadisme

Les androgènes endogènes, par exemple, la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), sont nécessaires à la croissance et au développement normaux des organes sexuels masculins et au maintien des caractéristiques sexuelles secondaires. Parmi ces effets, il faut mentionner la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum; le développement de la pilosité masculine, par exemple, au visage, au pubis, à la poitrine et sous les aisselles; l'élargissement du larynx, l'épaississement des cordes vocales, des altérations de la musculature corporelle et de la distribution des graisses.

L'hypogonadisme masculin résulte d'une sécrétion insuffisante de testostérone et est caractérisé par de faibles concentrations sériques de testostérone. Les signes/symptômes liés à l'hypogonadisme masculin comprennent la baisse de la libido avec ou sans dysfonction érectile, la fatigue et le manque d'énergie, des troubles de l'humeur et des symptômes de dépression, la régression de certains caractères sexuels secondaires, l'ostéoporose, la faiblesse, l'irritabilité et un amoindrissement de l'entrain. Bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi, il existe des associations entre l'hypogonadisme et la dépression, l'ostéoporose, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les maladies vasculaires et la mortalité accrue chez les hommes.

L'hypogonadisme est un facteur de risque d'ostéoporose chez les hommes.

Effets généraux des androgènes

Les médicaments de la catégorie des androgènes favorisent en outre la rétention de l'azote, du sodium, de l'eau, du potassium, du phosphore et entraînent une baisse de l'excrétion urinaire de calcium.

On a signalé que les androgènes augmentaient l'anabolisme des protéines et en réduisaient le catabolisme. Il n'y a amélioration du bilan azoté qu'en cas d'apport suffisant de calories et de protéines. Par ailleurs, les androgènes stimulent la production des globules rouges en favorisant la production d'érythropoïétine.

Les androgènes sont responsables de la poussée de croissance de l'adolescence et, ultimement, de la fin de la croissance linéaire suscitée par la fusion des centres de croissance épiphysaires. Chez l'enfant, les androgènes exogènes accélèrent les taux de croissance linéaire, mais peuvent entraîner une progression disproportionnée de la maturation osseuse. L'usage prolongé peut entraîner la fusion des centres de croissance épiphysaires et la fin du processus de croissance.

Lors de l'administration exogène d'androgènes, il peut y avoir inhibition de la libération de testostérone endogène par rétro-inhibition de l'hormone lutéinisante pituitaire (LH). À de fortes doses d'androgènes exogènes, il peut aussi y avoir suppression de la spermatogenèse par rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pituitaire.

Pharmacocinétique

Absorption

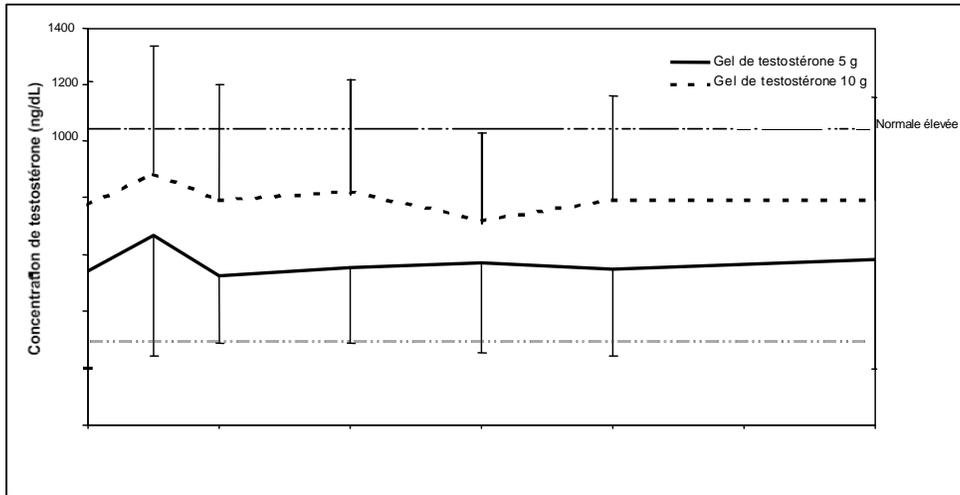
Le gel de testostérone est une formulation sous excipient aqueux à base d'alcool séchant rapidement lorsqu'il est appliqué sur la peau. La peau sert de réservoir libérant de façon continue la testostérone dans la circulation systémique. Lors d'une étude portant sur la posologie de 10 g (procurant 100 mg de testostérone), tous les patients ont manifesté une augmentation de la testostérone sérique en moins de 30 minutes et huit des neuf patients présentaient une concentration sérique normale de testostérone dans les quatre heures suivant l'application initiale. L'absorption de la testostérone dans le sang se poursuit pour l'ensemble de l'intervalle posologique de 24 heures. Les concentrations sériques avoisinent la concentration à l'état d'équilibre à la fin de la première période de 24 heures et ont atteint l'état d'équilibre dès le deuxième ou le troisième jour d'utilisation.

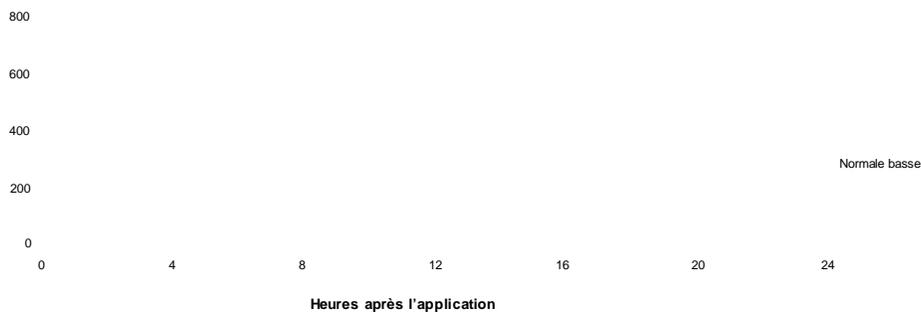
Approximativement 10 % de la testostérone de la dose de gel de testostérone appliquée est absorbée de façon transcutanée au cours des 24 heures, soit une biodisponibilité de 9 à 14 % environ de la testostérone de la formulation en gel. Près de 1 % de la testostérone absorbée est décelée dans la circulation systémique sous forme de dihydrotestostérone (DHT). En traitement continu, il n'y a aucune accumulation de testostérone ou de ses métabolites, par exemple l'œstradiol et la DHT.

Dans une monoapplication quotidienne de gel de testostérone, les tests de suivi à 30, 90 et 180 jours après l'instauration du traitement ont confirmé que les concentrations sériques de testostérone demeurent généralement dans la plage eugonadique. Des tendances analogues ont été observées

chez les patients ayant fait l'objet d'un suivi sur une période allant jusqu'à trois ans. La figure 1 résume les profils pharmacocinétiques de 24 heures de la testostérone chez les hommes hypogonadiques (< 300 ng/dL) qui ont appliqué 5 g ou 10 g de gel de testostérone (fournissant 50 ou 100 mg de testostérone, respectivement) pendant 30 jours. La concentration quotidienne moyenne (\pm écart type) de testostérone provenant le trentième jour de 10 g de gel de testostérone était de 27,5 (\pm 10,2) nmol/L et celle provenant de 5 g de gel de testostérone était de 19,6 (\pm 9,1) nmol/L.

Figure 1. Concentrations à l'état d'équilibre moyennes de testostérone sérique (\pm écart type) le trentième jour chez les patients utilisant le gel de testostérone une fois par jour





Distribution

La testostérone circulante est avant tout liée dans le sérum à la globuline fixatrice de l'hormone sexuelle (SHBG) et à l'albumine. La fraction de la testostérone liée à l'albumine se dissocie facilement de l'albumine et est présumée bioactive. La portion de la testostérone liée à la SHBG n'est pas considérée comme bioactive. Environ 40 % de la testostérone plasmatique est liée à la SHBG, 2 % demeure non liée (libre) et le reste est lié à l'albumine et à d'autres protéines. La quantité de SHBG sérique et la concentration totale de testostérone déterminent la distribution des androgènes bioactifs et non bioactifs.

Métabolisme

La littérature médicale fait état d'une variation considérable de la demi-vie de la testostérone allant de dix à 100 minutes.

Lorsque le traitement par le gel de testostérone est interrompu après l'atteinte de l'état d'équilibre, les concentrations sériques de testostérone demeurent dans l'éventail normal pendant encore 24 à 48 heures, mais elles reviennent aux valeurs préthérapeutiques le cinquième jour après la dernière application.

La testostérone est métabolisée en divers 17-cétostéroïdes par deux voies différentes. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone (DHT). La testostérone est métabolisée en DHT par la 5-alpha-réductase stéroïdienne située dans la peau, le foie et l'appareil génito-urinaire de l'homme. L'œstradiol est formé par un complexe d'enzyme aromatasase dans le cerveau, la graisse et les testicules. La DHT se lie avec une plus grande affinité à la SHBG que la testostérone. Dans nombre de tissus, l'activité de la testostérone dépend de sa réduction en DHT, qui se lie aux protéines du récepteur cytosolique. Le complexe de récepteurs stéroïdiens est transporté vers le noyau où il instaure une transcription et des changements cellulaires liés à l'action des androgènes. Dans les tissus reproducteurs, la DHT est ensuite métabolisée en 3- α et 3- β androstanédiol.

Les concentrations de DHT ont augmenté parallèlement aux concentrations de testostérone pendant le traitement par le gel de testostérone. Après 90 jours de traitement, les concentrations moyennes de DHT sont demeurées généralement dans l'éventail normal chez les sujets traités par le gel de testostérone.

Excrétion

Environ 90 % d'une dose de testostérone administrée par voie intramusculaire est excrétée dans

l'urine sous forme de conjugués d'acides glucuronique et sulfurique de la testostérone et de ses métabolites; environ 6 % d'une dose est excrétée dans les fèces, surtout sous forme non conjuguée. L'inactivation de la testostérone se produit surtout dans le foie.

Populations particulières et états pathologiques

Chez les patients traités par le gel de testostérone, on n'a observé aucune différence de la concentration sérique moyenne quotidienne de testostérone à l'état d'équilibre, selon l'âge, la cause de l'hypogonadisme ou l'indice de masse corporelle. Puisque aucune étude officielle n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, le gel de testostérone n'est pas recommandé chez les hommes ayant de graves troubles du foie ou des reins.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les sachets Taro-Testosterone Gel doivent être jetés dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres du foyer, notamment les femmes enceintes ou qui allaitent et les enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Taro-Testosterone Gel pour usage topique est un gel incolore et transparent. Un gramme de gel contient 10 mg de testostérone.

Présentation

Taro-Testosterone Gel est également présenté en sachets unidoses sous pellicule d'aluminium en boîtes de 30. Chaque sachet contient 2,5 g ou 5 g de gel, soit 25 mg ou 50 mg de testostérone respectivement.

Taro-Testosterone Gel est présenté comme suit :

<u>Teneur</u>	<u>Format</u>
1 % (25 mg de testostérone)	30 sachets : 2,5 g de gel par sachet
1 % (50 mg de testostérone)	30 sachets : 5,0 g de gel par sachet

Ingrédient actif :

Testostérone USP

Ingrédients non médicinaux :

Alcool, Carbopol 980, eau purifiée, hydroxyde de sodium et myristate d'isopropyle

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

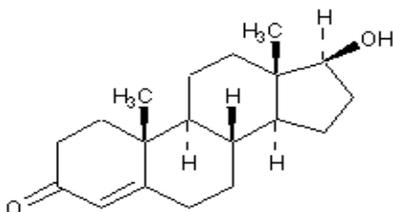
Substance pharmaceutique

Nom propre : Testostérone USP

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

Formule moléculaire : C₁₉H₂₈O₂

Formule développée :



Testosterone
Testostérone

Propriétés physicochimiques :

Poids moléculaire : 288,42

Description : Poudre cristalline de blanche à presque blanche

Solubilité : Soluble dans l'acétone, le dioxane et les huiles végétales
Dans l'eau : pratiquement insoluble
Dans l'alcool déshydraté : 1 dans 6 parties d'alcool déshydraté
Dans le chloroforme : 1 dans 2 parties de chloroforme
Dans l'éther : 1 dans 100 d'éther

Numéro de registre CAS : 58-22-0

Point de fusion : 153°- 157 °C

ESSAIS CLINIQUES

Étude menée à jeun :

Une étude de bioéquivalence croisée, à répartition aléatoire, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences et à dose unique du gel de testostérone à 1 % (2 x sachet de 5 g) de Taro Pharmaceuticals Inc. et du gel Androgel® (testostérone) à 1 % (2 x sachet de 5 g) des Laboratoires Abbott, Limitée, a été menée à jeun chez 76 sujets de sexe masculin atteints d'hypogonadisme.

Nombre de sujets dont les données ont été utilisées pour calculer les paramètres pharmacocinétiques corrigés en fonction des valeurs initiales : 71

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ
[Tableau pour les études à dose unique]

Testostérone Gel à 1 % (2 x sachet de 5 g)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV) corrigées en fonction des valeurs initiales				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (pg.h/ml)	123378,5173 137083,4465 (51,96)	122821,1677 140809,1975 (68,67)	100,69	92,74 à 109,31
ASC _I (pg.h/ml)	136417,9864 149614,8430 (48,32)	134948,4161 153678,2711 (64,57)	99,59	91,92 à 107,89
C _{max} (pg/ml)	6094,02 8148,18 (105,14)	6149,02 9342,57 (115,95)	98,78	83,70 à 116,57
T _{max} [§] (h)	17,148 (67,80)	15,965 (69,67)		
T _{1/2} [§] (h)	18,4780 (62,03)	17,7952 (59,44)		

* Gel de testostérone à 1 % (2 x sachet de 5 g) de Taro Pharmaceuticals Inc., Canada

† Le gel Androgel® (testostérone) à 1 % (2 x sachet de 5 g) des Laboratoires Abbott, Limitée a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

TOXICOLOGIE

On a administré de la testostérone à des lapins dans une étude de dix jours sur la toxicité dermique à l'aide d'une formulation en gel. À des doses plus fortes, on a observé une irritation cutanée; toutefois, on n'a observé aucune histopathologie des organes.

On a administré par voie intramusculaire du propionate de testostérone dans de l'huile de sésame à des chiens et à des chiennes (âgés d'environ deux ans) adultes (2 de chaque sexe) pendant six mois à la dose de 11 mg/kg. Les animaux ont reçu deux injections par semaine pendant six mois. Au cours des quatre premières semaines d'administration de la posologie, on a observé chez les chiens une augmentation du poids corporel, ainsi qu'une diminution du volume urinaire et de l'excrétion urinaire d'azote, de sodium, de potassium et de phosphore. De plus, l'urine contenait du glucose et des protéines. Tout au long de l'étude, le cholestérol et les phospholipides sériques ont diminué d'environ 60 % comparativement aux concentrations avant le dosage. À la nécropsie, on a observé des changements au niveau des reins (épaississement de la capsule glomérulaire et dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires).

Nous n'avons pas trouvé de rapport ou d'étude sur les effets de la testostérone dans des modèles *in vitro* ou *in vivo*, pour ce qui est du potentiel mutagène.

La capacité de la testostérone de générer des tumeurs de la prostate a été analysée dans plusieurs études. Pollard *et al.* ont utilisé des rats mâles L-W, sujets au cancer de la prostate. Les animaux ont été traités au propionate de testostérone administré en dépôt sous-cutané dans un tube en silastique. La dose était de 50 mg de propionate de testostérone tous les deux mois; chaque groupe traité comportait 24 animaux. On a effectué un examen histopathologique de la prostate, des testicules, des reins, des poumons, des surrénales, du pancréas, de la thyroïde, du thymus et de la glande pituitaire.

Les concentrations sériques moyennes de testostérone étaient de 16,1 ng/mL et de 8,0 ng/mL à deux semaines et à deux mois après la mise en place de l'implant de testostérone respectivement, preuve que les animaux ont été exposés à la testostérone pendant toute la période de l'essai. Les animaux témoins avaient une concentration sérique moyenne de testostérone de 1,4 ng/mL. Après 14 mois de traitement, 24 % des rats traités à la testostérone avaient développé des adénocarcinomes prostatiques macroscopiques et 16 autres %, des néoplasmes microscopiques *in situ*. Aucun des rats du groupe témoin n'avait de tumeur macroscopique, mais on a observé chez les animaux témoins des indices microscopiques de néoplasmes *in situ*. De plus, on n'a observé aucun indice d'adénocarcinome macroscopique ou microscopique chez les rats traités à la DHT.

Dans une autre étude, on a traité des rats castrés F344 au 3,2'-diméthyle-4-aminobiphényle (DMBA) afin d'induire des tumeurs de la prostate et administré ensuite du propionate de testostérone ou de la DHT par implant en tube silastique. Dans des groupes supplémentaires, on a coadministré de l'éthinylœstradiol. Les rats mâles (20 par groupe) âgés d'environ six semaines et pesant 120 g ont reçu du DMBA à raison de 50 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les deux semaines, pour un total de dix injections. Ensuite, les animaux ont été castrés. Après 40 semaines de traitement hormonal, les animaux ont été sacrifiés pour un examen macroscopique et histopathologique.

Aucun animal témoin n'avait de tumeur de la prostate ou des vésicules séminales. Les 18 animaux évalués ayant reçu de la testostérone avaient un total de 21 adénocarcinomes, dont un dans la partie ventrale de la prostate, trois dans la partie latérale de la prostate, un dans la partie dorsale de la prostate et neuf dans la partie antérieure de la prostate. On a observé huit adénocarcinomes des vésicules séminales. Mentionnons une augmentation statistiquement significative ($p < 0,05$) des tumeurs du foie (44 % dans le groupe traité comparativement à 10 % chez les animaux témoins). De plus, des tumeurs à l'intestin grêle et au gros intestin, aux poumons, à la glande préputiale et aux tissus sous-cutanés étaient présentes, mais sans augmentation significative par rapport aux tumeurs chez les animaux témoins. La combinaison testostérone-œstrogène a produit un effet de synergie sur l'incidence des tumeurs. Le traitement à la DHT n'a pas eu d'effet cancérigène, pas plus qu'on a noté d'effet synergique de la combinaison DHT-œstrogène.

Pour conclure, l'administration de testostérone à la suite d'un traitement par DMBA a généré des carcinomes invasifs dans la partie latérale et antérieure de la prostate et dans les vésicules séminales, tandis que chez les animaux sans supplément hormonal ou traités par DHT, aucune lésion proliférative n'a été remarquée. L'incidence de tumeurs du foie a également augmenté chez les rats traités à la testostérone.

Dans d'autres études recensées dans la littérature médicale, on confirme les constatations selon lesquelles l'exposition à la testostérone entraîne une augmentation de diverses tumeurs. Ainsi, dans une étude chez des souris femelles, on a démontré que les animaux chez lesquels on avait déposé un implant de testostérone avaient plus de tumeurs utérines/cervicales, dont certaines avec métastases. D'autres études chez des rats Noble (Nb) ont montré que la testostérone, administrée en même temps que l'œstradiol, donnait lieu à une incidence de 100 % de cancers de la prostate chez ces animaux.

Segment I : Fertilité et rendement reproducteur général

Parce que la testostérone est une hormone endogène nécessaire à la formation des organes reproducteurs masculins, l'altération des concentrations de testostérone pendant le développement du fœtus et après la naissance entraîne des transformations morphologiques chez le fœtus et des transformations morphologiques et de comportement chez les animaux traités.

Pour préciser l'effet de l'administration de testostérone sur la fertilité, on a traité des rats adultes mâles (6 par groupe) à la testostérone en capsules par implant sous-cutané pendant 90 jours. Les implants ont été rapportés selon leur dimension, plutôt que la dose, et faisaient 0,5, 1, 2, 3, 4 et 8 cm de longueur. Chaque mâle a été apparié pour accouplement avec quatre femelles sur une période de deux semaines. Le poids des tissus accessoires sexuels a augmenté à la dose la plus forte, tandis que le poids des testicules a diminué aux trois doses les plus élevées, pour lesquelles on dénote également la plus forte diminution aux spermogrammes. C'est dans le groupe des implants de 4 cm qu'on a observé la plus forte diminution du spermogramme (15 % du groupe témoin). Toutefois, le traitement à la testostérone n'a eu que peu d'effets sur le comportement d'accouplement, tel qu'évalué par le nombre de pénétrations. Les femelles qui se sont accouplées avec des mâles traités à des doses de 3 à 4 cm portaient des traces de sperme, mais le nombre de gestations dans ce groupe était considérablement moindre. Les mères qui ont eu des portées n'étaient pas différentes par le nombre de fœtus, le poids fœtal, les pertes post-implantation ou les malformations, pas plus qu'il n'y avait de différence dans la répartition des sexes chez les

nouveau-nés. Il semble qu'un spermogramme moins favorable peut quand même donner lieu à une gestation, mais que les rates porteuses de sperme ne devenaient pas nécessairement gravides. De plus, aucun effet de la testostérone n'a été observé chez les petits des femelles qui se sont accouplées avec des mâles traités.

Segment II : Études tératologiques

On a administré par voie sous-cutanée du propionate de testostérone dans de l'huile de sésame à des souris DS gravides et à des rats Wistar (environ 13 par groupe) La dose a été administrée du 8^e au 12^e jour de gestation, à raison de 7,5, de 15 ou de 30 µg/kg/jour pour les souris et de 6,5, de 125, de 250, de 500 ou de 1 000 µg/kg/jour pour les rats. On n'a observé que peu d'effets sur la viabilité des fœtus chez les souris; par contre, chez les rats, le nombre de fœtus viables était réduit en fonction du dosage aux doses supérieures à 125 µg/kg/jour. À 500 et 1 000 µg/kg/jour, aucun fœtus n'a survécu. Chez les souris, les membres arrières semblaient les plus sensibles aux effets du propionate de testostérone. On a observé également des anomalies des arcs neuraux, des vertèbres cervicales et des côtes, avec des ossifications ralenties des sternèbres. Chez les fœtus de rats, on n'a observé aucun effet lié au mélange.

La mort des embryons de rats a été démontrée dans une étude de rates SD auxquelles on a administré 10 mg de testostérone, d'œstradiol ou de Dianabol (8 par groupe) en implants sous-cutanés, du 10^e jour de la gestation jusqu'à la mise bas ou au 27^e jour de gestation, au moment où tous les rats restants ont été sacrifiés. Tous les embryons s'étaient résorbés dans chaque femelle ayant reçu de la testostérone ou de l'œstradiol, preuve que la testostérone ou l'œstradiol, à ces concentrations, ne sont pas compatibles au maintien de fœtus viables.

Segment III : Études périnatales et postnatales

On a étudié les effets de la testostérone chez les rejetons femelles de rates traitées pendant leur gestation. Les rates gravides ont reçu une seule injection de 5 mg de testostérone à raison d'une seule journée pendant leur gestation, soit entre les jours 16 et 22; les rejetons femelles de ces mères ont subi un examen morphologique et comportemental. La distance anogénitale à 25 jours après la naissance était considérablement supérieure quand la testostérone avait été administrée entre le 16^e et le 18^e jour de gestation. De plus, l'ouverture vaginale était considérablement retardée lorsque la testostérone avait été administrée entre le 16^e et le 20^e jour de gestation. La morphologie vaginale, notamment l'hypertrophie du clitoris, a été observée dans tous les groupes traités. Les rejetons des mères ayant reçu de la testostérone pendant les jours 18 à 22 de la gestation présentaient un comportement lordotique diminué.

RÉFÉRENCES

1. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS *et al.* Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):1995-2010.
2. Bonithon-Kopp C, Sacarabin PY, Bara L *et al.* Relationship between sex hormones and haemostatic factors in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 1988;71:71-76.
3. Breier C, Muhlberger V, Drexel H *et al.* Essential role of post-heparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease. *Lancet* 1985;1242-1244.
4. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-1281.
5. Brennan JB, Berry V, Zipfel L, Margrie S, Milich L. A long-term study of the safety and effectiveness of testosterone-gel for hormonal replacement in hypogonadal men. November 17, 2003. Study Report No. UMD-01-035-R. (Données internes).
6. Dai WS, Gutai JP, Kuller LH, Laporte RE *et al.* Relation between plasma high density lipoprotein cholesterol and sex hormone concentrations in men. *Am J Cardiol* 1984;53:1259-1263.
7. Donovan JL, DeVane CL, Lewis JG, Wang J, Ruan Y, Chavin KD, Markowitz JS (2005) Effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: A pilot study. *Phytotherapy Research* 19:901-906.
8. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh. The current state of therapy for symptomatic late-onset hypogonadism with transdermal testosterone gel. *European Urology* 2005; 47:137-146.
9. Finkelstein J. Androgens and bone metabolism: Clinical aspects. *Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens.* Wiley-Liss, Inc. 1996; 187-207.
10. Finkelstein J. Androgens and osteoporosis: Clinical aspects. *Pharmacology, Biology, and Clinical Applications of Androgens.* Wiley-Liss, Inc. 1996; 265-277.
11. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Kadono M, Mogami S, Hirata C. Association between serum testosterone concentration and carotid atherosclerosis in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1869-1873.

12. Guay AT, Spark RF, Bansal S, Cunningham GR, Goodman NF, Nankin HR, Petak SM, Perez JB, Law B, Jr., Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem--2003 update. *Endocr Pract* 2003;9(1):77-95.
13. Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(3):843-850.
14. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP *et al.* Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2004;27(5):1036-1041.
15. Lunenfeld B, Saad F, Hoese CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male*. 2005 Jun;8(2):59-74.
16. Marin P *et al.* Androgen Treatment of Abdominally Obese Men. *Obesity Research*, 1993, Vol. 1 No. 4 July; 245-251.
17. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J, Chavin KD. (2003) Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 290(11):1500- 1504.
18. Medras M, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sicinska-Wemer T. (2006) Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Research and Treatment* 96:263-265.
19. Morales A. Canadian practice recommendations for screening, monitoring and treating men affected by andropause or partial androgen deficiency. *The Aging Male* 2001;4 (suppl 1): 35-37.
20. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stenhagen A, Mcwhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*, 2006;60(7):762-769.
21. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male*. 2005 Jun;8(2):56-8.
22. Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hypogonadism in Adult Male Patients-2002 Update. *Endocrine Practice* 2002; 8(6):439-456.

23. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350(5):482-492.
24. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, *et al.* The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2006;60(9):1087-1092.
25. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch International Med* 2006;166:1660-1665.
26. Sinha-Hikim I, Cornford M, Gaytan H, Lee ML, Bhasin S. Effects of testosterone supplementation on skeletal muscle fiber hypertrophy and satellite cells in community-dwelling older men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(8):3024-3033.
27. Swerdloff RS, Wang C *et al.* Long-Term Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. December 2000; 85(12): 4500-4510.
28. Wang C, Berman N *et al.* Pharmacokinetics of Transdermal Testosterone Gel in Hypogonadal Men: Application of Gel at One Site Versus Four Sites: A General Clinical Research Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. March 2000; 85(3): 964-969.
29. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects of sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(5):2085-2098.
30. Wang C, Swerdloff RS *et al.* Effect of Transdermal Testosterone Gel on Bone Turnover Markers and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. *Clinical Endocrinology*. 2001; 54:739-750.
31. Wang C, Swerdloff RS *et al.* Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men. August 2000; 85(8): 2839-2853.
32. Wester, RC, Christoffel T *et al* (1999): Human cadaver skin viability for *in vitro* percutaneous absorption: Storage and detrimental effects of heat separation and freezing. In: Percutaneous Absorption: Drugs, Cosmetics, mechanisms, Methodology, (R.L. Bronaugh and H.I. Maibach, Editors), Marcel Dekker, Inc., New York, pages 289-295.
33. Wester RC and Maibach HI (1999): Regional Variation in Percutaneous Absorption. In: Percutaneous Absorption: Drugs, Cosmetics, mechanisms, Methodology, (R.L. Bronaugh and H.I. Maibach, Editors), Marcel Dekker, Inc., New York, pages 107-116.

34. Wilson JD. Androgens. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (Ed). The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 1966:1441-1456.
35. Monographie de produit : ANDROGEL[®] BGP Pharma ULC, Saint-Laurent (Québec) Canada, Numéro de contrôle de la présentation : 222591, Date de révision : 12 février 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMATEUR

◆ Taro-Testosterone Gel Gel de testostérone à 1 % p/p

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Taro-Testosterone Gel 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 Gel. 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 un traitement avec Taro-Testosterone Gel parce que votre organisme ne produit pas suffisamment de testostérone. Le terme médical utilisé pour désigner cette condition est hypogonadisme. Cela doit être confirmé par deux mesures distinctes du taux sanguin de testostérone.

Les effets de ce médicament :

Taro-Testosterone Gel libère le médicament dans la circulation sanguine à travers la peau. Taro-Testosterone Gel aide votre organisme à atteindre un taux normal de testostérone.

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

- Si vous souffrez d'un cancer de la prostate ou du sein confirmé ou soupçonné.
- Si vous avez une allergie connue à l'un des ingrédients que renferme Taro-Testosterone Gel [l'ingrédient actif est la testostérone laquelle peut être synthétisée à partir du soya; (voir « Les ingrédients non médicinaux sont » dans cette section)].

Taro-Testosterone Gel NE doit PAS être utilisé par les femmes. Les femmes enceintes et qui allaitent sont particulièrement à risque et doivent éviter le contact cutané aux sites d'application Taro-Testosterone Gel chez un homme. La testostérone peut être nocive pour l'enfant à naître. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. En cas de contact cutané avec la zone d'application non lavée ou sans vêtement d'un homme utilisant Taro-Testosterone Gel et/ou avec les vêtements ou autres tissus ayant été exposés à Taro-Testosterone Gel, les femmes enceintes ou qui allaitent doivent immédiatement laver la région de contact avec du savon et de l'eau.

L'ingrédient médicinal est :

Testostérone USP

Les ingrédients non médicinaux sont :

Alcool, Carbopol 980, eau purifiée, hydroxyde de sodium et myristate d'isopropyle.

Les formes posologiques sont :

Taro-Testosterone Gel est un gel contenant 1 % de testostérone. Il est présenté en sachets d'aluminium :

- Un sachet de 2,5 g contient 25 mg de testostérone
- Un sachet de 5,0 g contient 50 mg de testostérone

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
Taro-Testosterone Gel peut se transférer d'une personne à une autre par contact cutané avec la zone d'application.

- Des signes de puberté (développement sexuel imprévu) ont été signalés chez les enfants exposés au gel de testostérone.
- Tenir les enfants à l'écart des zones d'application non lavées ou non couvertes d'un vêtement des hommes qui utilisent Taro-Testosterone Gel et des vêtements ou autres tissus non lavés ayant été exposés à Taro-Testosterone Gel.
- Les hommes qui utilisent Taro-Testosterone Gel doivent suivre rigoureusement le mode d'emploi afin de réduire le risque de transfert de Taro-Testosterone Gel à une autre personne.

Vous devez éviter le transfert de Taro-Testosterone Gel à une autre personne, surtout **chez une femme enceinte ou qui allaite** ou **un enfant**, en prenant les précautions suivantes :

- Les enfants et les femmes doivent éviter le contact avec la zone d'application de Taro-Testosterone Gel.
- Taro-Testosterone Gel doit être appliqué uniquement sur la région des épaules, du haut des bras et/ou de l'abdomen qui sera recouverte par un chandail à manches courtes.
- Se laver les mains au savon et à l'eau immédiatement après l'application de Taro-Testosterone Gel.
- Couvrir la zone d'application de Taro-Testosterone Gel d'un vêtement (p. ex., une chemise) une fois que le médicament a séché.
- 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 Taro-Testosterone Gel sur la zone d'application.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application non lavée ou non couverte de Taro-Testosterone Gel et/ou des vêtements ou d'autres tissus non lavés ayant été exposés à Taro-Testosterone Gel, cette personne doit laver toute la surface touchée de sa peau avec de l'eau et du savon au plus tôt.

Chez les enfants, les signes d'exposition à la testostérone peuvent comprendre un développement sexuel imprévu, y compris l'hypertrophie inappropriée du pénis ou du clitoris, le développement prématuré d'une pilosité pubienne, une augmentation des érections et un comportement agressif. Chez les femmes, les signes d'exposition à la testostérone comprennent les changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation considérable de l'acné ou d'autres signes de développement de traits masculins. Tous ces changements doivent

être signalés immédiatement à un médecin. La possibilité d'exposition à la testostérone doit également faire l'objet de discussion avec le médecin.

Taro-Testosterone Gel n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Si vous souffrez d'une maladie du cœur, du foie ou des reins grave, le traitement par la testostérone peut entraîner des complications graves sous la forme de rétention d'eau dans votre organisme, parfois accompagnées d'insuffisance cardiaque congestive (pompage inadéquat du cœur avec accumulation de liquide dans les tissus de l'organisme).

La testostérone peut entraîner une élévation de la tension artérielle. Par conséquent, il faut utiliser Taro-Testosterone Gel avec prudence si vous souffrez d'hypertension.

Chez les patients recevant un traitement à long terme par Taro-Testosterone Gel, le médecin peut prescrire des analyses de sang régulières, telles que mesure du taux de testostérone, formule sanguine complète, tests de la fonction hépatique et bilan lipidique. La testostérone augmente le nombre de globules rouges, ce qui en théorie pourrait augmenter le risque de caillots sanguins.

Votre médecin peut aussi surveiller votre prostate pour vérifier la présence éventuelle d'effets négatifs du traitement par la testostérone en effectuant des examens rectaux digitaux.

Il existe très peu de données recueillies lors des essais cliniques sur l'emploi de la testostérone chez les hommes âgés (> 65 ans) appuyant l'utilisation sans risque pendant une période prolongée.

La testostérone ne doit pas être utilisée pour réduire le poids corporel et augmenter la masse musculaire ou pour améliorer la performance athlétique car cela peut causer des problèmes de santé graves.

On ne doit pas utiliser la testostérone pour traiter la dysfonction sexuelle ou la stérilité masculine.

Avant d'utiliser Taro-Testosterone Gel, assurez-vous de mentionner ceci à votre médecin :

- Difficulté à uriner due à un grossissement de la prostate. Les patients plus âgés peuvent courir un plus grand risque d'hypertrophie ou de cancer de la prostate;
- Cancer de la prostate (confirmé ou soupçonné);
- Maladie du foie, des reins ou du cœur;
- Pression artérielle élevée (hypertension);
- Diabète;
- Difficultés à respirer durant le sommeil (apnée du sommeil);
- Problèmes au cœur ou aux vaisseaux sanguins ou antécédents de problèmes de ce type, notamment crise cardiaque, accident cérébrovasculaire ou caillot de sang dans les poumons ou les jambes.

Abus de médicaments et dépendance

Taro-Testosterone Gel contient de la testostérone qui est une substance contrôlée de l'Annexe G selon la définition de la Loi

sur les aliments et drogues. On a signalé une réduction de la taille des testicules (atrophie testiculaire) et une perte de fertilité partielle ou complète chez des hommes ayant abusé de stéroïdes anabolisants androgènes.

Précautions à prendre lors de l'emploi de Taro-Testosterone Gel :

Suivant l'application de Taro-Testosterone Gel, laissez le gel sécher complètement avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'avoir mentionné à votre médecin tous les autres médicaments vendus avec ou sans ordonnance que vous prenez.

Parmi les médicaments susceptibles d'interagir avec Taro-Testosterone Gel, figurent :

- l'insuline
- les corticostéroïdes
- le propranolol
- les anticoagulants (p. ex. la warfarine)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

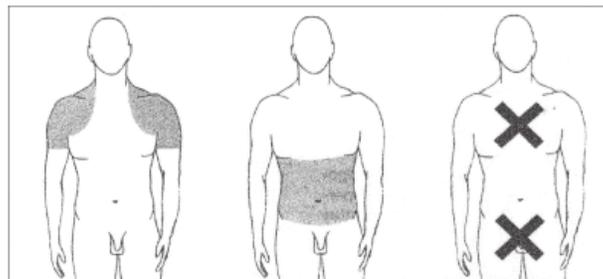
1. Appliquez Taro-Testosterone Gel au même moment de la journée chaque jour (de préférence le matin).

Appliquez la bonne quantité de gel, chaque matin, selon les directives de votre médecin. Compte tenu de vos besoins particuliers, il se peut que votre médecin ajuste la quantité de testostérone nécessaire. Suivez toujours scrupuleusement les recommandations de votre médecin.

2. Assurez-vous que votre peau est bien sèche avant d'appliquer Taro-Testosterone Gel.

Ainsi, si vous prenez un bain ou une douche le matin, appliquez Taro-Testosterone Gel *après* votre bain ou douche, une fois que votre peau est bien sèche.

3. Appliquez Taro-Testosterone Gel *uniquement* sur l'abdomen (au niveau de l'estomac), les épaules et/ou le haut des bras, comme l'illustre le diagramme qui suit.



- Selon un mouvement circulaire, frictionnez pendant quelques secondes pour faire pénétrer le gel. L'application de Taro-Testosterone Gel *uniquement* sur les régions illustrées veillera à ce que votre organisme absorbe la bonne quantité de testostérone. Taro-Testosterone Gel peut être appliqué, chaque jour, sur les mêmes régions du corps. Il n'est pas nécessaire d'alterner les sites d'application.
- **N'appliquez jamais Taro-Testosterone Gel sur vos organes génitaux (pénis et scrotum) ou sur une zone de peau lésée.**

- N'appliquez Taro-Testosterone Gel que sur une surface de peau saine et normale. Évitez les plaies ouvertes ou vives, les brûlures de la peau dues à une exposition excessive au soleil, ou les irritations.
4. **Suivant l'application de Taro-Testosterone Gel, laissez le gel sécher complètement avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.**
 5. **Lavez-vous les mains immédiatement après l'application.**
 - Il est important de vous laver les mains à l'eau et au savon tout de suite après l'application, afin de réduire le risque de toute transmission de Taro- Testosterone Gel de vos mains à d'autres personnes.
 - Toutefois, dans les cas où un contact cutané direct avec la peau d'une autre personne est possible, vous devriez laver, à l'eau et au savon, le ou les sites d'application du gel avant un tel contact. Cela permettra de réduire tout risque de transfert de Taro-Testosterone Gel à l'autre personne.
 6. **Laissez sécher Taro-Testosterone Gel pendant quelques minutes avant de vous vêtir.**
 - Ceci permettra d'éviter que le gel ne soit absorbé dans vos vêtements ou essuyé de votre peau et d'assurer que votre corps reçoive la quantité adéquate de testostérone dont il a besoin.
 - **Attendez de 5 à 6 heures avant de prendre une douche ou de faire de la natation.** Pour veiller à ce que Taro-Testosterone Gel soit complètement absorbé dans votre organisme, vous devriez normalement attendre de cinq à six heures après l'application avant de prendre une douche ou de faire de la natation. Toutefois, de temps à autre, vous pourrez prendre une douche ou faire de la natation une heure après l'application de Taro-Testosterone Gel. Bien que cela ne soit pas recommandé, les rares fois que vous le ferez n'auront qu'une incidence minime sur la quantité globale de Taro-Testosterone Gel absorbée par votre organisme.
 - On peut éviter tout transfert de Taro-Testosterone Gel à une autre personne en couvrant d'une chemise à manches longues (en coton/polyester) le ou les site(s) d'application.
 7. **Il est important que vous lisiez et suiviez le mode d'emploi qui suit sur l'utilisation appropriée de Taro-Testosterone Gel :**
 - i. **Ouverture du sachet :**
Pour ouvrir un sachet d'aluminium de Taro-Testosterone Gel, repliez la partie supérieure du sachet et déchirez-la délicatement.
 - ii. **Application de Taro-Testosterone Gel sur la peau :**
 - Comprimez délicatement le sachet, du bas vers le haut, pour en extraire le gel.

- Videz la moitié (1/2) du contenu du sachet et appliquez- le sur les régions du corps *illustrées dans le diagramme*. Selon un mouvement circulaire, frictionnez pendant quelques secondes pour faire pénétrer le gel. Une fois que vous avez appliqué la première moitié du gel, videz le reste du sachet et procédez de la même manière. Jetez le sachet vide dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres de votre foyer, notamment toute personne enceinte ou qui allaite et les enfants.

Que faire en cas de contact de Taro-Testosterone Gel avec les yeux?

En cas de contact de Taro-Testosterone Gel avec les yeux, rincez-les immédiatement à l'eau tiède propre afin d'éliminer toute trace de Taro-Testosterone Gel. Consultez un médecin si un inconfort persiste.

Que faire si j'oublie une dose de Taro-Testosterone Gel?

Si vous oubliez une dose, **ne doublez pas votre prochaine dose** le lendemain. S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, il est préférable d'attendre. N'appliquez pas la dose oubliée. S'il reste plus de 12 heures avant votre prochaine dose, vous devriez appliquer la dose oubliée. Reprenez l'horaire normal d'application le lendemain.

Que dois-je faire en cas de surdosage?

Si vous croyez avoir pris trop de Taro-Testosterone Gel, 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.

Si vous utilisez plus de Taro-Testosterone Gel que la dose recommandée (surdose), lavez à l'eau et au savon la surface cutanée où vous avez appliqué Taro-Testosterone Gel et consultez votre médecin ou pharmacien.

Que faire en cas d'exposition d'une autre personne à Taro-Testosterone Gel?

Dans le cas où une autre personne aurait été exposée à Taro-Testosterone Gel par suite d'un contact direct avec le gel lui-même ou d'un contact indirect avec une région traitée de votre peau, une telle personne devrait laver, dès que possible à l'eau et au savon, la surface cutanée où s'est produit le contact. Plus le gel séjourne sur la peau avant le lavage, plus grand est le risque d'absorption d'une certaine quantité de testostérone.

Cette mise en garde est tout particulièrement importante pour les femmes, surtout les femmes enceintes ou qui allaitent, et les enfants. Les enfants présentent des taux naturellement bas de testostérone, et des taux élevés pourraient leur être nuisibles. Les femmes enceintes courent un plus grand risque car des taux de testostérone élevés peuvent nuire ou causer des anomalies à l'enfant à naître.

Ne partagez Taro-Testosterone Gel avec personne d'autre.

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Taro-Testosterone Gel peut occasionner des effets indésirables. Les effets indésirables suivants ont été signalés suite à l'administration de produits contenant de la testostérone :

- Irritation cutanée ou rougeur ou éruption cutanée au(x) site(s) d'application;
- Hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (APS);
- Grossissement de la prostate (hypertrophie bénigne de la prostate);
- Augmentation du nombre de globules rouges (hématocrite et hémoglobine);
- Acné;
- Changement ou sautes d'humeur et dépression;
- Érection prolongée ou douloureuse;
- Troubles du sommeil causés par des problèmes respiratoires;
- Agressivité ou comportement agressif;
- Gonflement ou douleur des seins;
- Chute des cheveux ou calvitie;
- Haute pression sanguine;
- Gain de poids;
- Maux de tête, étourdissements;
- Augmentation du rythme cardiaque ou battements de cœur irréguliers, caillot de sang dans les poumons ou les jambes.
- Réduction de la taille des testicules (atrophie testiculaire), perte de fertilité partielle ou complète.

Des signes de puberté (développement sexuel imprévu) ont été signalés chez les enfants exposés au gel de testostérone. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**

Consulter un médecin en cas de changement de la distribution pileuse corporelle, d'augmentation importante de l'acné ou d'autres signes de virilisation de la partenaire féminine ou de toute autre personne (enfant compris) exposés à un contact de peau à peau.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Symptômes urinaires (c.-à-d. changement dans la fréquence/couleur, fuite postmictionnelle, douleur à la miction, jet urinaire faible, petites quantités d'urine)		√	
Fréquent (après usage prolongé)	Gonflement ou douleur des seins		√	
Peu fréquent	Gonflement des chevilles et des jambes (chez les personnes accusant une atteinte du cœur, des reins ou du foie)			√
	Érections trop fréquentes ou persistantes		√	
	Problèmes hépatiques avec des symptômes tels nausées, vomissements, ainsi que jaunissement ou noircissement de la peau			√
	Crise cardiaque (les symptômes comprennent : douleur aiguë ou oppressante au niveau du thorax ou lourdeur, tousser du sang ou essoufflement soudain			√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Accident cérébrovasculaire (les symptômes comprennent : mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, troubles de la vision ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement dans le visage, les bras ou les jambes)			√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de Taro-Testosterone Gel, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver Taro-Testosterone Gel à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et animaux de compagnie.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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 Gel, vous pouvez :

- 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 le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site Web du fabricant www.taro.ca, ou en téléphonant le 1-800-268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 19 octobre 2020