

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **Testim[®] 1%**

gel de testostérone

Androgène

Endo Operations Ltd.
First Floor, Minerva House
Simmons Court Road, Ballsbridge
Dublin 4, Irlande, D04H9P8

Date de préparation :
11 juillet 2024

Importateur/Distributeur :
Paladin Pharma Inc.
100 Alexis-Nihon Blvd, Bureau 600
Montréal, H4M 2P2
Québec, Canada

No. de contrôle: 287694

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	21
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES.....	22
MICROBIOLOGIE	26
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

◆ Testim® 1%

gel de testostérone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Testim® 1% (gel de testostérone) est indiqué dans la thérapie de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes affligés d'une affection associée à une carence ou à l'absence de testostérone endogène.

Testim® 1% (gel de testostérone) ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes non spécifiques évoquant un hypogonadisme si le déficit en testostérone n'a pas été confirmé et si les autres causes possibles des symptômes n'ont pas été exclues. Le déficit en testostérone doit être clairement établi par des caractéristiques cliniques et confirmé par 2 épreuves biochimiques distinctes avant d'instaurer toute thérapie de remplacement de la testostérone, y compris un traitement par Testim® 1%.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les données d'essais cliniques contrôlés à l'appui de l'emploi de Testim® 1% chez les personnes âgées sont limitées (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ESSAIS CLINIQUES**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'emploi de Testim® 1% n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population de patients (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

- Testim® 1% n'est pas indiqué chez la femme.
- **La femme enceinte ou qui allaite doit éviter tout contact cutané avec la zone d'application de Testim® 1%. La testostérone peut être nocive pour le fœtus. Une exposition à la testostérone au cours de la grossesse a été associée à des anomalies fœtales** (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Potentiel d'exposition secondaire à la testostérone et populations particulières**). Si une femme enceinte ou qui allaite est exposée à Testim® 1% par un contact cutané direct avec la zone d'application qui n'a pas été couverte ou lavée, ou avec un vêtement exposé à Testim® 1%, elle doit laver immédiatement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon.

- L'emploi d'androgènes est contre-indiqué chez l'homme atteint d'un cancer de la prostate ou du sein ou chez lequel on soupçonne la présence d'un tel cancer.
- Testim[®] 1% ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients de la formulation de ce produit, y compris la testostérone produite par synthèse chimique à partir de soja. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes Posologiques, Composition et Conditionnement de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

EXPOSITION SECONDAIRE À LA TESTOSTÉRONE

- **La virilisation a été signalée chez les enfants ayant fait l'objet d'une exposition secondaire au gel de testostérone, y compris Testim[®] 1%.**
- **Les enfants doivent éviter le contact avec la zone d'application non lavée ou non recouverte par des vêtements chez les hommes utilisant Testim[®] 1%.**
- **Les professionnels de la santé doivent aviser les patients de se conformer de manière stricte au mode d'emploi.**

(Voir MISES EN GARDE, Potentiel d'exposition secondaire à la testostérone. Il faut se conformer de manière stricte aux précautions suivantes afin de minimiser le potentiel d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de la peau traitée par Testim[®] 1%).

Potentiel 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 lors de la surveillance après commercialisation de produits à base de gel comprenant de la testostérone. Les signes et les symptômes ont compris l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement de 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 à la testostérone. Dans quelques cas, cependant, les organes génitaux hypertrophiés ne sont pas retournés entièrement à la grandeur 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 d'une non-conformité aux précautions quant à l'utilisation appropriée d'un produit à base de gel de testostérone.

Les changements inappropriés quant à la grandeur des organes génitaux ou le développement de 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 d'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 identifiée.

Pour réduire au minimum le potentiel d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de peau traitée par Testim[®] 1%, il est conseillé de se conformer de manière stricte aux précautions suivantes :

- Les enfants et les femmes doivent éviter le contact avec la zone d'application de Testim[®] 1% sur la peau des hommes utilisant Testim[®] 1%.
- Testim[®] 1% doit être appliqué uniquement sur les épaules et (ou) le haut des bras (la zone d'application devrait se limiter à la région qui sera recouverte par le chandail à manches courtes du patient).
- Le patient doit se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après l'application de Testim[®] 1%. Il est possible d'éliminer la testostérone topique de la surface de la peau en lavant celle-ci soigneusement avec de l'eau et du savon.
- Le patient doit couvrir d'un vêtement (une chemise, par exemple) la zone d'application une fois que le produit topique est sec.
- Il faut éviter le contact cutané direct immédiatement après l'application d'un produit topique contenant de la testostérone. Lorsqu'il prévoit un contact cutané direct, le patient doit au préalable laver soigneusement la zone d'application avec de l'eau et du savon pour enlever tout résidu de médicament.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application de Testim[®] 1% qui n'a pas été couverte ou lavée ou avec les chandails ou autres tissus (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. Selon des études, le résidu de testostérone est enlevé de la surface de la peau avec de l'eau et du savon.

Généralités

Les données d'essais cliniques sur Testim[®] 1% chez l'homme âgé (> 65 ans) à l'appui de l'efficacité et de l'innocuité du produit dans le cadre d'un traitement de longue durée sont très limitées. Les répercussions sur le taux de survenue d'effets indésirables touchant la prostate et l'appareil cardiovasculaire, et les résultats ayant de l'importance pour le patient sont inconnus.¹

Si une carence en testostérone n'a pas été confirmée, il ne faut pas entreprendre une thérapie de remplacement de la testostérone pour tenter d'améliorer la composition du corps, d'accroître la masse osseuse et musculaire, d'accroître la masse maigre et de réduire la masse totale des tissus adipeux. L'efficacité et l'innocuité du produit n'ont pas été établies dans le cadre d'une telle utilisation, laquelle pourrait entraîner à long terme des conséquences graves pour la santé.

On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de la thérapie de remplacement de la testostérone dans l'amélioration de la performance athlétique. En raison des risques potentiels d'effets indésirables graves, il ne faut pas employer le produit à cette fin.

Si une carence en testostérone n'a pas été confirmée, il ne faut pas entreprendre une thérapie de remplacement de la testostérone pour traiter un dysfonctionnement sexuel.

La thérapie de remplacement de la testostérone n'est pas un traitement de l'infertilité masculine.

Les gels sont des substances inflammables. Ainsi, après l'application de Testim[®] 1%, le

patient doit laisser sécher le gel complètement avant de fumer ou de s'approcher d'une flamme nue.

Populations particulières

Femmes enceintes et femmes qui allaitent:

La femme enceinte ou qui allaite doit éviter tout contact cutané avec la zone d'application de Testim[®] 1%. La testostérone peut être nocive pour le fœtus. Une exposition à la testostérone au cours de la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. Si une femme enceinte ou qui allaite est exposée à Testim[®] 1% par un contact cutané direct avec la zone d'application qui n'a pas été couverte ou lavée, ou avec un vêtement exposé à Testim[®] 1%, elle doit laver immédiatement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

Testim[®] 1% n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients.

Il faut prescrire un traitement androgène avec circonspection aux garçons atteints d'hypogonadisme causant un retard de puberté. Les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans produire une croissance linéaire compensatrice. Cet effet indésirable peut avoir pour conséquence de diminuer la taille atteinte à l'âge adulte. Plus l'enfant est jeune, plus le risque de diminuer la taille finale atteinte est élevé. Il faut surveiller de près l'effet des androgènes sur la maturation osseuse en évaluant régulièrement l'âge osseux au poignet et à la main.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les données d'essais cliniques contrôlés à l'appui de l'emploi de la testostérone chez l'homme âgé sont très limitées. Pratiquement aucun essai clinique contrôlé n'a été mené chez les sujets âgés de 75 ans et plus.

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

Les hommes atteints d'une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) recevant un traitement androgène sont exposés à un risque accru d'aggravation de l'HBP.

Avant d'instaurer une thérapie de remplacement de la testostérone chez les patients âgés et les patients présentant des caractéristiques cliniques ou démographiques que l'on sait être associées à un risque élevé de cancer de la prostate, il faut examiner ces patients afin de s'assurer de l'absence d'un tel cancer. Chez les hommes recevant une thérapie de remplacement de la testostérone, on doit surveiller le cancer de la prostate conformément aux pratiques actuelles pour les hommes eugonadiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse**).

Carcinogénèse

Prostatique

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

Mammaire

Les patients qui reçoivent un traitement androgène à long terme peuvent être exposés à un risque accru de survenue d'un cancer du sein.²

Hépatique

L'emploi prolongé de fortes doses d'androgènes 17- α alkylés actifs lorsqu'ils sont administrés par voie orale (p. ex. la méthyltestostérone) a été associé à de graves effets indésirables sur le foie (pélioïse hépatique, néoplasmes hépatiques, hépatite cholestatique et ictère). La pélioïse hépatique peut se révéler une complication menaçant le pronostic vital, voire fatale. Le traitement de longue durée à l'éthandiate de testostérone, qui a pour effet d'élever le taux sanguin sur une période prolongée, a occasionné de nombreux adénomes hépatiques. Testim[®] 1% n'est pas un agent reconnu comme produisant ces effets indésirables.

Osseuse

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

Cardiovasculaire

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

Chez les patients présentant une atteinte cardiaque, rénale ou hépatique préexistante, l'apparition d'un œdème, s'accompagnant ou non d'une insuffisance cardiaque congestive, peut se révéler une complication grave. Outre l'arrêt de la thérapie de remplacement, le recours à un diurétique pourrait être nécessaire.

Selon des études menées après la commercialisation, un traitement par la testostérone entraînerait un risque accru d'événements cardiovasculaires graves, comme un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral. Avant d'entreprendre un traitement par la testostérone, il faut évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients, comme une cardiopathie ischémique existante ou des antécédents d'événements cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque). Il faut également assurer une étroite surveillance des patients qui reçoivent un traitement par la testostérone relativement à la survenue potentielle d'événements cardiovasculaires graves.

Dépendance/tolérance

Testim[®] 1% contient de la testostérone, une substance contrôlée en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (annexe G).

Endocrinien et métabolique

On a montré que les androgènes influent sur les résultats des tests de tolérance au glucose. Il faut donc surveiller étroitement les diabétiques et ajuster leur dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral en conséquence (voir la section **Interactions médicament-médicament**).

L'hypercalciurie et l'hypercalcémie (causées par des tumeurs malignes) peuvent être aggravées par un traitement androgène. Il faut prescrire des androgènes avec circonspection aux patients atteints de cancer présentant un risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée). Il est recommandé de vérifier les concentrations de calcium sérique

régulièrement chez les patients présentant un risque d'hypercalciurie ou d'hypercalcémie.

Hématologique

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

On a signalé que les dérivés alkylés de la testostérone comme la méthandrosténolone peuvent réduire les besoins en anticoagulants de patients recevant de tels médicaments par voie orale (p. ex. la warfarine). Les patients recevant des anticoagulants oraux doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, particulièrement au moment où le traitement androgène est instauré ou interrompu (voir la section **Interactions médicament-médicament**).

Respiratoire

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

Fonction sexuelle/reproduction

La gynécomastie peut apparaître et persister occasionnellement chez les patients recevant un traitement contre l'hypogonadisme.

Il est possible qu'un priapisme ou qu'une stimulation sexuelle excessive survienne.

On peut également voir apparaître une oligospermie à la suite d'une administration prolongée ou d'un surdosage.

Dermatologique

Une modification de la pilosité, une aggravation notable de l'acné ou d'autres signes de virilisation chez la partenaire du patient ou toute personne (y compris les enfants) exposée au produit par contact cutané direct doivent être signalés à un médecin.

Les réactions dans la zone d'application associées à l'emploi de testostérone transdermique peuvent se manifester sous forme d'une irritation cutanée.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le patient doit faire l'objet d'un suivi régulier (qui comprend l'évaluation des taux de testostérone sériques) afin que l'on puisse s'assurer qu'il répond bien au traitement.

Il n'existe actuellement pas de consensus quant au taux de testostérone approprié en fonction de l'âge. Le taux de testostérone sérique normal chez les jeunes hommes eugonadiques généralement accepté varie de 10,4 à 34,6 nmol/L (300 à 1 000 ng/dL). On doit toutefois tenir compte du fait que le taux de testostérone endogène (moyenne et plage) diminue normalement avec l'âge.

Il est recommandé d'effectuer les épreuves de laboratoire ci-dessous de façon régulière pour s'assurer de relever et de prendre en charge tout effet indésirable.

- Vérification périodique du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite (en vue de déceler une éventuelle polyglobulie)
- Épreuves de la fonction hépatique en vue de déceler une éventuelle hépatotoxicité associée à l'emploi d'androgènes 17- α alkylés (p. ex. la méthyltestostérone)

- Dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et toucher rectal, particulièrement chez les patients éprouvant des difficultés progressives à uriner ou observant un changement dans leurs habitudes mictionnelles
- Bilan lipidique, y compris le dosage du cholestérol total, du cholestérol LDL, du cholestérol HDL et des triglycérides
- Analyses permettant de surveiller étroitement les diabétiques et d'ajuster leur dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral en conséquence (voir la section **Interactions médicament-médicament**)

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Tableau 1: Incidence des effets indésirables les plus fréquemment signalés

Effet indésirable	Incidence %
Érythème dans la zone d'application	4,1 %
Augmentation du taux de PSA	4,3 %
Augmentation de l'hématocrite	3,9 %
Augmentation du taux d'hémoglobine	3,7 %

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 se révèlent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Profil d'innocuité à la suite d'une courte exposition à Testim[®] 1% :

Deux essais cliniques contrôlés à répartition aléatoire d'une durée de 90 jours ont été réalisés. Dans le cadre du premier essai, des patients hypogonadiques ont reçu Testim[®] 1% à raison de 50 mg ou de 100 mg, un timbre de testostérone ou un gel placebo. Dans le cadre du deuxième essai, des patients hypogonadiques ont reçu Testim[®] 1% à raison de 50 mg ou de 100 mg ou un timbre de testostérone. Les effets indésirables qui étaient possiblement liés à Testim[®] 1% et qui sont survenus à une fréquence $\geq 1\%$ dans les groupes traités par Testim[®] 1% et plus souvent que dans le groupe placebo lors de ces deux essais contrôlés sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Études de phase III à double insu : résumé des effets indésirables signalés le plus souvent ($\geq 1\%$ des sujets) considérés comme étant possiblement ou probablement liés à Testim[®] 1% par l'investigateur

Système, organe Terme privilégié (MedDRA)	Testim [®] 1% 50 mg (n = 171)	Testim [®] 1% 100 mg (n = 221)	Placebo (n = 99)
Troubles généraux et touchant la zone d'application			
Érythème dans la zone d'application	1,2 %	2,3 %	2,0 %
Irritation dans la zone d'application	1,2 %	0,5 %	0 %
Réaction dans la zone d'application (SAP)	1,8 %	0,9 %	1,0 %
Troubles du système nerveux			

Système, organe Terme privilégié (MedDRA)	Testim [®] 1% 50 mg (n = 171)	Testim [®] 1% 100 mg (n = 221)	Placebo (n = 99)
Céphalée (SAP)	1,2 %	0,5 %	0 %
Insomnie	1,2 %	0 %	0 %

SAP : sans autre précision; MedDRA : *Medical Dictionary for Regular Activities*

Profil d'innocuité à la suite d'une exposition prolongée à Testim[®] 1% :

Un programme sur l'utilisation prolongée a également été entrepris pour recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité. Deux études ouvertes de longue durée, menées auprès de patients qui avaient pris part aux études contrôlées à répartition aléatoire de phase III d'une durée de 90 jours, ont fourni des données additionnelles sur la prolongation du traitement pendant une période maximale de 12 mois.

Le tableau 3 ci-dessous présente un résumé des effets indésirables signalés le plus souvent ($\geq 1\%$ de l'ensemble des sujets) et considérés comme étant possiblement ou probablement liés à Testim[®] 1% par l'investigateur chez tous les sujets traités par Testim[®] 1% pendant une période maximale de 15 mois.

Tableau 3: Résumé des effets indésirables survenus pendant le traitement, signalés le plus souvent ($\geq 1\%$ de l'ensemble des sujets) et considérés comme étant possiblement ou probablement liés à Testim[®] 1%

Système, organe Terme privilégié (MedDRA)	Testim [®] 1% 50 mg (n = 443)	Testim [®] 1% 100 mg (n = 395)	Total (n = 517)
Troubles généraux et touchant la zone d'application			
Érythème dans la zone d'application	2,5 %	3,0 %	4,1 %
Éruption dans la zone d'application	0,5 %	1,8 %	1,7 %
Réaction dans la zone d'application (SAP)	0,7 %	0,5 %	1,0 %
Résultats des épreuves de laboratoire			
Augmentation du taux de PSA	2,0 %	3,5 %	4,3 %
Augmentation de l'hématocrite	0,7 %	4,3 %	3,9 %
Augmentation du taux d'hémoglobine	0,2 %	4,6 %	3,7 %
Augmentation du nombre de globules rouges	0,2 %	1,3 %	1,2 %
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires			
Hyperplasie bénigne de la prostate	0,2 %	1,3 %	1,2 %
Troubles cutanés et sous-cutanés			
Acné (SAP)	0,5 %	1,5 %	1,4 %
Troubles vasculaires			
Aggravation de l'hypertension	0,2 %	1,3 %	1,2 %
SAP - sans autre précision PSA - antigène spécifique de la prostate			

Au total, 517 sujets ont participé au programme d'études cliniques de phase III sur Testim[®] 1%. Certains sujets ont reçu chacun des traitements par Testim[®] 1%, soit des doses de 50 mg et de 100 mg à différents moments au cours des études à double insu ou des études de prolongation ouvertes. Ainsi, 443 sujets ont reçu une dose de 50 mg au moins 1 fois au cours des études, 395 sujets ont reçu une dose de 100 mg au moins 1 fois au cours des études et 321 sujets ont reçu des doses de 50 mg et de 100 mg à un moment ou à un autre pendant les études cliniques.

Bien que les résultats des analyses d'innocuité indiquent une augmentation du nombre

d'effets indésirables survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 % pour le traitement prolongé comparativement au nombre d'effets signalés lors des études à double insu d'une durée de 90 jours, cela était à prévoir compte tenu de l'exposition plus longue à Testim[®] 1%.

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

Les effets indésirables possiblement ou probablement liés à l'utilisation de Testim[®] 1% survenus chez moins de 1 % des patients sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4: Effets indésirables (< 1 %) classés par système ou appareil

Système ou appareil visé	Terme privilégié
Troubles sanguins et troubles du système lymphatique	polyglobulie (SAP)
Troubles cardiaques	angine de poitrine
Troubles oculaires	larmoiement
Troubles de l'appareil digestif	dysgueusie
Troubles généraux et touchant le point d'application	sécheresse de la peau dans la zone d'application
Anomalies des résultats des épreuves de laboratoire	prolongation du temps de céphaline activée, augmentation du taux sanguin de créatinine, diminution de la tension artérielle diastolique, augmentation de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle systolique, augmentation de l'hématocrite, taux d'hémoglobine anormal (SAP), augmentation du taux d'hémoglobine, augmentation du rapport international normalisé, prolongation du temps de prothrombine, érection spontanée, gain pondéral
Troubles métaboliques et alimentaires	troubles de l'appétit
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	arthralgie, troubles des tissus mous (SAP)
Troubles du système nerveux	insomnie, migraine (SAP), parosmie
Troubles psychiatriques	sautes d'humeur
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires	troubles mamillaires, douleur mamillaire, douleur pénienne
Troubles cutanés et sous-cutanés	dermatite acnéiforme, pousse anormale des cheveux et des poils, trouble cutané (SAP)
Troubles vasculaires	bouffées vasomotrices (SAP)
SAP : sans autre précision	

La sous-analyse de l'effet en fonction de l'âge (sujets dans les groupes d'âge suivants : 18-45 ans, 45-65 ans et > 65 ans) a confirmé que l'âge ne modifiait pas le tableau global des événements indésirables signalés avec Testim[®] 1%.

Une analyse de l'effet en fonction de la race n'a pu être réalisée en raison du faible nombre de patients ayant participé aux essais cliniques qui n'étaient pas de race blanche.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Résultats hématologiques :

Les effets connus de la testostérone sur l'hématocrite, le taux d'hémoglobine et le nombre

de globules rouges ont été signalés lors des 2 essais contrôlés de phase III d'une durée de 90 jours, de légères augmentations du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ayant été observées dans tous les groupes ayant reçu un traitement actif. Les augmentations du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été plus élevées dans les groupes ayant utilisé un timbre de testostérone et Testim[®] 1% à raison de 50 mg et de 100 mg comparativement au groupe ayant reçu un placebo, et ces augmentations étaient liées à la dose. Voir le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5: Études de phase III à double insu : pourcentage de sujets chez lesquels s'est produite une variation importante sur le plan clinique d'un paramètre hématologique – tous les sujets traités

Paramètre hématologique	Testim [®] 1% 50 mg (n = 171)	Testim [®] 1% 100 mg (n = 221)	Placebo (n = 99)
Éosinophiles ≥ 10 %	3,1 %	1,4 %	0 %
Hématocrite ≥ 58 %	0,6 %	2,8 %	1,0 %
Taux d'hémoglobine ≥ 190 g/L	0,6 %	2,3 %	1,0 %
Globules rouges ≥ 5,9 x 10 ¹² /L	4,9 %	7,4 %	1,0 %

Les données sur l'innocuité à long terme présentées au tableau 6 montrent que des variations importantes sur le plan clinique des valeurs des éosinophiles (≥ 10 %) et de l'hémoglobine (≥ 190 g/L) n'ont pas été signalées plus fréquemment dans les études prolongées que dans les études à double insu de plus courte durée. Des valeurs de l'hématocrite de (≥ 58 %) ont été plus fréquentes lors de la période d'exposition de plus de 12 mois (3,2 %, soit 7 sujets). Un nombre de globules rouges ≥ 5,9 x 10¹² /L a été signalé chez 8,1 % des sujets au cours de la période d'exposition de 3 à 6 mois.

Tableau 6: Études de longue durée sur Testim[®] 1%: pourcentage de sujets chez lesquels s'est produite une variation importante sur le plan clinique d'un paramètre hématologique – tous les sujets traités

Paramètre hématologique	Mois de l'étude				
	0-3 mois (n = 498)	3-6 mois (n = 360)	6-9 mois (n = 258)	9-12 mois (n = 233)	> 12 mois (n = 220)
Éosinophiles ≥ 10 %	2,2 %	1,7 %	0 %	1,3 %	0 %
Hématocrite ≥ 58 %	1,2 %	1,1 %	1,2 %	0,9 %	3,2 %
Taux d'hémoglobine ≥ 190 g/L	1,2 %	1,4 %	1,2 %	0,9 %	0,5 %
Globules rouges ≥ 5,9 x 10 ¹² /L	5,4 %	8,1 %	2,3 %	4,3 %	2,7 %

Résultats biologiques:

Au cours des 2 études de phase III à double insu d'une durée de 90 jours, des variations importantes sur le plan clinique des résultats biologiques dans les groupes traités par Testim[®] 1% ont été observées à une fréquence ≥ 1 % pour seulement 3 paramètres (gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], glycémie à jeun et azote uréique du sang). De plus, le taux moyen de cholestérol total et le taux de cholestérol HDL sériques avaient diminué dans tous les groupes de traitement lors de l'évaluation finale des sujets participant à ces études. Les

variations étaient liées à la dose dans les groupes traités par Testim[®] 1% à raison de 50 mg/jour et de 100 mg/jour. Le taux moyen de cholestérol total sérique a diminué de 0,34 mmol/L dans le groupe traité par Testim[®] 1% à raison de 100 mg et de 0,08 mmol/L dans celui traité par Testim[®] 1% à raison de 50 mg. Pour ce qui est du cholestérol HDL, la réduction a été de 0,098 mmol/L et de 0,135 mmol/L dans le groupe recevant une dose de 100 mg et celui recevant une dose de 50 mg, respectivement. Voir le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7: Études de phase III à double insu: pourcentage de sujets chez lesquels s’est produite une variation importante sur le plan clinique d’un paramètre biologique – tous les sujets traités

Paramètre biologique	Testim [®] 1% 50 mg (n = 171)	Testim [®] 1% 100 mg (n = 221)	Placebo (n = 99)
GGT > 3 x LSN	0,6 %	1,4 %	0 %
Azote uréique du sang ≥ 10,7 mmol/L	3,6 %	2,8 %	5,1 %
Azote uréique du sang ≤ 2,86 mmol/L	1,8 %	4,2 %	1,0 %
Glycémie ≥ 16,7 mmol/L	0,6 %	1,9 %	1,0 %
LSN = limite supérieure de la normale			

Lors des études de longue durée, les variations importantes sur le plan clinique des valeurs de la GGT, de la glycémie et de l’azote uréique du sang ont été semblables. En outre, pour la période d’exposition de 0 à 3 mois à Testim[®] 1%, les taux de cholestérol, de cholestérol LDL, de triglycérides et de cholestérol HDL ont atteint respectivement 7,77 mmol/L ou plus chez 2,6 % des sujets, 5,05 mmol/L ou plus chez 4,3 % des sujets, 4,52 mmol/L ou plus chez 9,4 % des sujets et 0,65 mmol/L ou moins chez 1,4 % des sujets. Voir le tableau 8 ci-dessous.

Tableau 8: Études de longue durée sur Testim[®] 1%: pourcentage de sujets chez lesquels s’est produite une variation importante sur le plan clinique d’un paramètre biologique – tous les sujets traités

Paramètre hématologique	Mois de l’étude				
	0-3 mois (n = 502)	3-6 mois (n = 364)	6-9 mois (n = 264)	9-12 mois (n = 237)	> 12 mois (n = 225)
GGT > 3 x LSN	0,6 %	0,5 %	0,4 %	0,4 %	0,9 %
Azote uréique du sang ≥ 10,7 mmol/L	2,6 %	1,6 %	0,4 %	2,1 %	1,3 %
Azote uréique du sang ≤ 2,86 mmol/L	2,6 %	1,4 %	0,4 %	0,4 %	0 %
Glycémie ≥ 16,7 mmol/L	1,4 %	0,5 %	0 %	0,4 %	0 %
Cholestérol ≥ 7,77 mmol/L	2,6 %	0,5 %	0 %	0 %	0 %
Cholestérol LDL ≥ 5,05 mmol/L	4,3 %	1,4 %	0 %	0,4 %	0,9 %
Cholestérol HDL ≤ 0,65 mmol/L	1,4 %	1,6 %	0,4 %	0,4 %	0 %
Triglycérides	9,4 %	3,0 %	1,5 %	0,8 %	0,4 %

Paramètre hématologique	Mois de l'étude				
	0-3 mois (n = 502)	3-6 mois (n = 364)	6-9 mois (n = 264)	9-12 mois (n = 237)	> 12 mois (n = 225)
≥ 4,52 mmol/L					

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

Exposition secondaire à la testostérone chez les enfants :

Des cas d'exposition secondaire entraînant une virilisation chez les enfants ont été signalés lors de la surveillance après commercialisation de produits à base de gel comprenant de la testostérone. 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 grandeur 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'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**).

Tableau 9: Effets indésirables de Testim® 1% déterminés dans le cadre de la surveillance après commercialisation et effets indésirables connus du traitement général à la testostérone

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Effet indésirable
Troubles sanguins et troubles du système lymphatique :	Polyglobulie, érythroïèse anormale
Troubles cardiovasculaires :	Tachycardie, fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Troubles endocriniens :	Croissance anormalement accélérée (croissance accélérée)
Troubles de l'appareil digestif :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, hémorragie gastro-intestinale
Troubles généraux et touchant la zone d'application :	Œdème, malaise, fatigue, sensation de brûlure dans la zone d'application, induration dans la zone d'application, éruption cutanée dans la zone d'application, dermatite dans la zone d'application, cloque dans la zone d'application, érythème dans la zone d'application
Troubles hépato-biliaires :	Néoplasmes hépatiques, pélioïse hépatique
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique, réaction d'hypersensibilité
Résultats d'épreuves de laboratoire :	Gain pondéral, fluctuation des taux de testostérone, résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique (p. ex. élévation du taux de GGTP), anomalies du bilan lipidique
Troubles métaboliques et alimentaires :	Augmentation de l'appétit, modification des électrolytes (azote, potassium, phosphore, sodium),

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché	Effet indésirable
	diminution du calcium urinaire, altération de la tolérance au glucose, augmentation du taux de cholestérol
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :	Myalgie, arthralgie
Troubles du système nerveux :	Insomnie, céphalées, étourdissements
Troubles psychiatriques :	Trouble de la personnalité, confusion, colère, agressivité, dépression, anxiété, diminution de la libido, trouble cognitif
Troubles rénaux et urinaires :	Dysurie, hématurie, incontinence, irritabilité vésicale
Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires :	Carcinome de la prostate, hypertrophie bénigne de la prostate, augmentation du taux d'antigène spécifique de la prostate libre, atrophie testiculaire, épididymite, oligospermie, priapisme, impuissance, puberté précoce, gynécomastie, mastodynie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Dyspnée, apnée du sommeil
Troubles cutanés et sous-cutanés :	Prurit, éruption cutanée, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse, séborrhée, acné, alopecie, alopecie androgénétique, hirsutisme
Troubles vasculaires :	Hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Propranolol : Selon les résultats publiés d'une étude sur la pharmacocinétique d'un produit à base de testostérone injectable, l'administration de cypionate de testostérone a donné lieu à une augmentation de la clairance du propranolol chez la majorité des hommes évalués. On ignore si cette observation s'appliquerait aussi à Testim[®] 1%.

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

Anticoagulants : Les androgènes peuvent accroître la sensibilité aux anticoagulants oraux. Il se peut que l'on doive réduire la dose de l'anticoagulant afin de maintenir une hypoprothrombinémie thérapeutique adéquate.

Interactions médicament-aliment

L'interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

On a trouvé que certains produits à base d'herbes médicinales (p. ex. le millepertuis), qui sont offerts en vente libre, pourraient influencer sur le métabolisme des stéroïdes et, par

conséquent, diminuer les taux de testostérone plasmatiques.^{3,4}

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire le taux de globuline fixant la thyroxine, entraînant ainsi une baisse du taux total de thyroxine (T4) sérique et une augmentation du captage sur résine de triiodothyronine (T3) et de T4. Le taux d'hormones thyroïdiennes libres demeure toutefois inchangé, sans manifestation clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Testim[®] 1% est conçu de façon à permettre, après l'application d'une seule dose, l'absorption transdermique régulière de testostérone pendant une période de 24 heures.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée de Testim[®] 1% correspond à une application quotidienne (de préférence le matin) de 5 g de gel (1 tube) contenant 50 mg de testostérone sur la peau propre, sèche et intacte des épaules ou du haut des bras (la zone d'application doit se limiter à la région qui sera recouverte par le chandail à manches courtes du patient).

Le taux matinal de testostérone sérique doit être mesuré environ 7 à 14 jours après le début du traitement pour vérifier qu'un taux approprié a pu être établi. Si le taux de testostérone sérique est inférieur à la normale, ou si la réponse clinique recherchée n'est pas obtenue, le médecin peut augmenter la dose quotidienne de Testim[®] 1% en la faisant passer de 5 g (1 tube) à 10 g (2 tubes). Le médecin déterminera la durée du traitement et la fréquence des dosages subséquents de la testostérone. Il se peut que la dose doive être réduite à un moment ou à un autre du traitement, après le dosage initial, si le taux de testostérone sérique dépasse la limite supérieure de la normale. Au contraire, si le taux de testostérone sérique se situe sous la normale, la dose pourra être augmentée, mais ne devra pas dépasser 100 mg/jour.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, on appliquera la dose oubliée seulement si la prochaine dose est prévue dans plus de 12 heures. Si la prochaine dose est prévue dans moins de 12 heures, ne pas appliquer la dose oubliée et revenir à la posologie habituelle dès que possible.

Administration

Après avoir ouvert le tube, tout le contenu du tube doit être pressé dans la paume de la main et appliqué immédiatement sur les épaules ou le haut des bras (la zone d'application doit se limiter à la région qui sera recouverte par le chandail à manches courtes du patient).

Attendre quelques minutes avant de s'habiller pour permettre à la zone d'application de sécher. Se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon après l'application de Testim[®] 1%.

Renseignements particuliers sur l'administration:

Le médecin ou le professionnel de la santé doit donner l'information suivante à son patient:

- Testim[®] 1% ne doit pas être appliqué sur le scrotum.
- Testim[®] 1% doit être appliqué une fois par jour sur une peau propre et sèche.

- Il faut éviter d'appliquer de la testostérone topique sur toute partie du corps présentant un coup de soleil.
- Pour maintenir le taux de testostérone sérique dans la normale, il faut attendre au moins 2 heures après l'application de Testim[®] 1% avant de laver la zone où il a été appliqué.
- Les hommes qui sont ou pourraient être atteints d'un cancer de la prostate ou du sein ne doivent pas utiliser Testim[®] 1%.

Il faut également aviser les patients du risque d'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 pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif.

Un développement sexuel imprévu, y compris l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif chez les enfants ou les changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation de l'acné ou d'autres effets de la testostérone chez les femmes adultes doivent être signalés à un médecin et la possibilité d'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 identifiée.

Pour réduire au minimum le potentiel d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de peau traitée par Testim[®] 1%, il est conseillé de se conformer de manière stricte aux précautions suivantes:

- Les enfants et les femmes doivent éviter le contact avec la zone d'application de Testim[®] 1% sur la peau des hommes utilisant Testim[®] 1%.
- Testim[®] 1% doit être appliqué uniquement sur les épaules et (ou) le haut des bras (la zone d'application devrait se limiter à la région qui sera recouverte par le chandail à manches courtes du patient)
- Le patient doit se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après l'application de Testim[®] 1%.
- Le patient doit couvrir d'un vêtement (une chemise, par exemple) la zone d'application une fois que le produit topique est sec.
- Lorsqu'il prévoit un contact cutané direct, le patient doit au préalable laver soigneusement la zone d'application avec de l'eau et du savon pour enlever tout résidu de médicament.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec de la peau non couverte ou non lavée sur laquelle du gel de testostérone a été appliqué ou avec les chandails et (ou) autres tissus (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. Selon des études, le résidu de testostérone est enlevé de la surface de la peau avec de l'eau et du savon.

Reconstitution: Non applicable

SURDOSAGE

Les symptômes d'un surdosage à la testostérone sont inconnus. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il faut donc traiter les symptômes et offrir un soutien approprié.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Testim® 1% libère une quantité physiologique de testostérone pour amener le taux de testostérone dans la circulation sanguine près des taux de testostérone endogène normaux (10,4 à 34,6 nmol/L ou 300 à 1 000 ng/dL) mesurés chez l'homme en santé.

Pharmacodynamique

Testostérone et hypogonadisme :

La testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), des hormones androgènes endogènes, assurent la croissance et le développement normal des organes sexuels masculins, ainsi que le maintien des caractéristiques sexuelles secondaires. Elles interviennent notamment dans la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum; l'apparition de la pilosité masculine, comme les poils du visage, du pubis, de la poitrine et des aisselles; l'élargissement du larynx; l'épaississement des cordes vocales; les modifications de la musculature; et la répartition des graisses.

L'hypogonadisme masculin découle d'une sécrétion insuffisante de testostérone et se caractérise par un faible taux de testostérone sérique. Les symptômes associés à cette insuffisance comprennent une baisse de la libido pouvant s'accompagner d'impuissance, de la fatigue et un manque d'énergie, une humeur dépressive, une régression des caractéristiques sexuelles secondaires et l'ostéoporose. L'hypogonadisme constitue un facteur de risque d'ostéoporose chez les hommes.

Effets généraux des androgènes :

Les médicaments de la classe des androgènes peuvent aussi favoriser la rétention de l'azote, du sodium, du potassium et du phosphore, de même que réduire l'excrétion urinaire de calcium.

On a observé que les androgènes augmentent l'anabolisme des protéines et en réduisent le catabolisme. Le bilan azoté s'améliore seulement avec un apport suffisant de calories et de protéines. On a en outre constaté que les androgènes stimulent la production de globules rouges en accroissant la production d'érythropoïétine.

Les hormones androgènes régissent la poussée de croissance qui a lieu à l'adolescence pour ensuite commander l'arrêt de la croissance linéaire par la fusion des centres de croissance épiphysaires. Chez les enfants, les hormones androgènes exogènes accélèrent le taux de croissance linéaire, mais sont susceptibles de provoquer une progression disproportionnée de la maturation osseuse. Leur emploi sur une période prolongée peut entraîner la fusion des centres de croissance épiphysaires et mettre ainsi un terme au processus de croissance.

L'administration d'androgènes exogènes peut provoquer l'inhibition de la libération de testostérone endogène par rétroinhibition de l'hormone lutéinisante (LH) sécrétée par l'hypophyse. Administrés à raison de fortes doses, les androgènes exogènes peuvent en outre supprimer la spermatogenèse par rétroinhibition de l'hormone folliculostimulante

(FSH) sécrétée par l'hypophyse.

Il n'y a pas de données suffisantes établissant l'efficacité des androgènes à accélérer la guérison des fractures ou à abrégé la convalescence postchirurgicale

Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques de Testim[®] 1% ont été établies à l'aide des doses de 50 et de 100 mg du gel de testostérone utilisé chez des hommes présentant un hypogonadisme confirmé par un taux de testostérone matinal $\leq 10,4$ nmol/L (≤ 300 ng/dL).

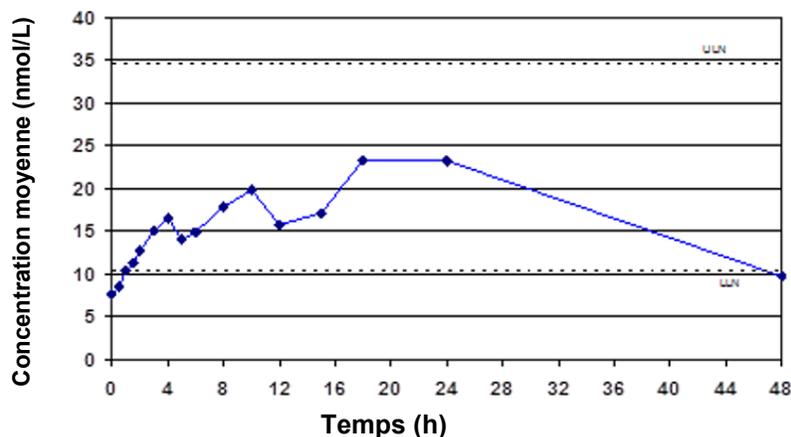
Absorption : Testim[®] 1% est une préparation topique qui sèche rapidement après son application sur la peau. La peau sert de réservoir, assurant la libération continue de testostérone dans la circulation générale. Environ 10 % de la testostérone appliquée sur la peau est absorbée dans la circulation générale pendant une période de 24 heures.

Dose unique :

Une étude croisée à dose unique, l'étude 1, menée auprès de 29 hommes présentant un hypogonadisme a permis de déterminer la biodisponibilité et le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 50 mg du gel Testim[®] 1%.⁵

Le taux de testostérone sérique a augmenté rapidement pour atteindre de 10,4 à 34,6 nmol/L (300 à 1 000 ng/dL), taux qui s'est maintenu pendant au moins 24 heures après l'application. Voir le graphique 1 ci-dessous :

Graphique 1. Taux total de Testim[®] 1% (dose unique) dans le sérum



Doses répétées :

Les données pharmacocinétiques obtenues des 2 études de phase III à double insu d'une durée de 90 jours ont indiqué qu'un traitement par Testim[®] 1% donnait lieu à une hausse du taux de testostérone, de DHT et de testostérone libre, comparativement aux valeurs initiales.^{6,7,8}

La concentration moyenne (C_{moy}) de testostérone à l'état d'équilibre a fait ressortir, pour les 2 études, une réponse proportionnelle à la dose du gel Testim[®] 1% appliquée, soit 50 mg (12,7 à 14,2 nmol/L [365 à 409 ng/dL]) et 100 mg (17,9 à 21,3 nmol/L [515 à 612 ng/dL]). Les différences observées entre les C_{moy} de testostérone ajustées en fonction de la dose pour les doses de 50 mg et de 100 mg ont montré que les concentrations n'étaient pas tout à fait proportionnelles à la dose.

À la suite de l'application quotidienne de 50 mg et de 100 mg du gel de testostérone, les mesures de suivi réalisées 30 et 90 jours après le début du traitement ont confirmé que les taux de testostérone et de DHT sériques correspondent généralement aux valeurs normales.

Distribution: La testostérone circulant dans le sérum se lie principalement à la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) et à l'albumine. La fraction de testostérone liée à l'albumine s'en dissocie facilement et est considérée comme étant bioactive. Par contre, la fraction de testostérone liée à la SHBG n'est pas considérée comme étant bioactive. Environ 40 % de la testostérone plasmatique est liée à la SHBG et 2 % demeure libre, le reste se liant à l'albumine et à d'autres protéines. La quantité de SHBG présente dans le sérum et le taux total de testostérone déterminera la distribution des androgènes qui sont bioactifs et des androgènes qui ne le sont pas.

Métabolisme: La documentation médicale fait état de variations considérables dans la demi-vie de la testostérone, celle-ci allant de 10 à 100 minutes.

La testostérone est métabolisée en deux principaux métabolites actifs, soit l'estradiol et la DHT. La testostérone est métabolisée en DHT sous l'action de l'enzyme 5- α -réductase présente dans la peau, le foie et l'appareil génito-urinaire de l'homme. L'estradiol est formé par l'aromatase, un complexe enzymatique présent dans le cerveau, les graisses et les testicules. La DHT possède une plus grande affinité pour la SHBG que la testostérone. Dans de nombreux tissus, l'activité de la testostérone dépend de sa conversion en DHT, laquelle se lie aux protéines des récepteurs cytosoliques. Ce complexe récepteur-stéroïde est transporté au noyau où il amorce une transcription et des changements cellulaires découlant de l'action androgénique. Dans les tissus reproducteurs, la DHT est métabolisée en 3- α -androstane-3 α -diol et 3- β -androstane-3 β -diol. L'inactivation de la testostérone se produit essentiellement dans le foie.

Pendant le traitement au gel de testostérone, le taux de DHT augmente parallèlement au taux de testostérone. Au bout de 90 jours de traitement, le taux moyen de DHT des sujets ayant reçu un gel de testostérone demeure généralement dans la plage normale.

Excrétion: Environ 90 % de la dose de testostérone administrée par voie intramusculaire est excrétée dans l'urine sous forme de conjugués d'acide sulfurique et glucuronique de la testostérone et de métabolites; environ 6 % de la dose est excrétée dans les fèces, principalement sous forme non conjuguée.

Populations particulières et états pathologiques

Chez les patients ayant reçu un gel de testostérone, aucune différence n'a été observée dans la moyenne quotidienne du taux de testostérone sérique à l'état d'équilibre selon l'âge ou la cause de l'hypogonadisme.

Pédiatrie: Testim[®] 1% n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Gériatrie: Une évaluation de la réponse clinique au traitement par Testim[®] 1% en fonction de l'âge n'a fait ressortir aucune différence significative sur le plan clinique.

Sexe: Testim[®] 1% n'est pas indiqué chez les femmes.

Race : Une analyse valable de la réponse au traitement en fonction de la race n'a pu être réalisée en raison du faible nombre de patients ayant participé aux essais qui n'étaient pas de race blanche (6,5 %).

Insuffisance hépatique et rénale: Aucune étude formelle n'a été réalisée auprès de

patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique; par conséquent, ces patients ne font l'objet d'aucune recommandation posologique particulière pour l'utilisation de Testim[®] 1%.

Polymorphisme génétique: Aucune donnée disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante se situant entre (15 et 30 °C). Garder en lieu sûr hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le patient doit se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon immédiatement après l'application de Testim[®] 1%.

Les tubes vides de Testim[®] 1% doivent être jetés avec les ordures ménagères de façon à prévenir l'exposition d'un enfant ou d'un animal. Le contenu des tubes est inflammable.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque tube de Testim[®] 1% de 5 g contient de la testostérone à 1% dans un gel topique hydroalcoolique clair à translucide.

Ingrédients non médicinaux :

Alcool éthylique, carboxypolyméthylènes, eau purifiée, glycérine, pentadécalactone, polyéthylèneglycol, propylèneglycol, trométhamine.

Testim[®] 1% est offert en tubes d'aluminium unidoses doublés de résine époxy-phénolique dans des boîtes de 30.

Dans le cadre de l'étude 3, une étude à répartition aléatoire contrôlée par comparateur actif, on a évalué 2 doses fixes de Testim® 1%, soit 50 mg et 100 mg, comparativement à un timbre transdermique pendant une période de plus de 90 jours.

Les principaux critères d'efficacité utilisés pour ces 2 études de phase III d'une durée de 90 jours étaient des paramètres pharmacocinétiques, impliquant la détermination de l'efficacité de la thérapie de remplacement de la testostérone à normaliser le taux de testostérone chez les hommes présentant un hypogonadisme confirmé par un taux matinal de testostérone sérique de 10,4 à 34,6 nmol/L (300 ng/dL à 1000 ng/dL).

Les critères d'efficacité secondaires, les mêmes dans les deux études, étaient la capacité de la thérapie de remplacement de la testostérone à soulager les symptômes cliniques de l'hypogonadisme, comme le déclin de la fonction sexuelle et la perte de masse musculaire. On a également évalué les effets du traitement sur la dépression et la densité minérale osseuse.

Pour ces 2 études de phase III, les principaux critères d'efficacité ont été évalués à l'aide du profil pharmacocinétique sur 24 heures établi au moyen de 2 méthodes d'analyse. La première méthode d'analyse consistait à comparer les valeurs de la testostérone sérique (C_{min} et C_{moy}) à la plage normale chez les hommes eugonadiques, soit de 10,4 à 34,6 nmol/L (300 à 1000 ng/dL). On a retenu cette plage, car elle représente les valeurs de laboratoire typiques du dosage de la testostérone chez les hommes eugonadiques. La principale variable pour l'évaluation de l'efficacité (taux de réponse) correspondait à la proportion (%) de sujets dont la C_{min} et la C_{moy} de testostérone sérique totale se situaient entre 10,4 et 34,6 nmol/L (300 et 1000 ng/dL) selon le report en aval de la dernière observation (RADO) effectuée chez les sujets.

Pour la deuxième méthode, il s'agissait de comparer les valeurs de la testostérone, de la DHT et de la testostérone libre présentes dans le sérum aux valeurs initiales. Les paramètres pharmacocinétiques ont été établis en tenant compte des valeurs moyennes (C_{moy}), des valeurs minimales (C_{min}) et des valeurs maximales (C_{max}).

Le tableau 10 présente un résumé des données démographiques des sujets pour chacune de ces études.

Tableau 10: Résumé des données démographiques des essais cliniques de phase III

No de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie et durée	Patients (n = nombre)	Tranche d'âges (moyenne)	Sexe
2	Essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé au moyen d'un placebo et d'un comparateur actif, avec groupes parallèles et comportant 4 volets	Posologie : Testim® 1% : 50 mg ou 100 mg Comparateurs : gel placebo d'aspect identique timbre transdermique : 5 mg/jour	407	35-80 ans (58) 18-45 ans (n = 45) 46-65 ans (n = 259) > 65 ans (n = 103)	Hommes

		Durée : 90 jours			
3	Essai multicentrique à répartition aléatoire, contrôlé au moyen d'un comparateur actif, avec groupes parallèles et comportant 3 volets	Posologie : Testim [®] 1% : 50 mg ou 100 mg Comparateur : timbre transdermique : 5 mg/jour Durée : 90 jours	208	35-80 ans (58) 18-45 ans (n = 24) 46-65 ans (n = 141) > 65 ans (n = 43)	Hommes

Un programme sur l'utilisation prolongée a également été entrepris (études 4 et 5) pour recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité. Ces études ouvertes d'efficacité et d'innocuité de longue durée, menées auprès de patients qui avaient pris part aux 2 essais cliniques de phase III, ont fourni des données additionnelles sur la prolongation du traitement par Testim[®] 1% pendant une période additionnelle maximale de 12 mois.

Les données du tableau 11 présentent le pourcentage de sujets ayant reçu le médicament à l'étude selon la durée du traitement.

Tableau 11 : Pourcentage de sujets ayant reçu le médicament à l'étude selon la durée du traitement – tous les sujets traités par Testim[®] 1%

Durée du traitement	Sujets (%) ayant reçu Testim [®] 1% Âge ≤ 65 ans (n = 399)	Sujets (%) ayant reçu Testim [®] 1% Âge > 65 ans (n = 118)	Sujets (%) ayant reçu Testim [®] 1% Tous les sujets (n = 517)
0-3 mois	24 %	21 %	23 %
3-6 mois	16 %	17 %	16 %
6-9 mois	7 %	9 %	7 %
9-12 mois	9 %	13 %	10 %
> 12 mois	45 %	41 %	44 %
Durée moyenne (mois)			8,8
Exposition totale (années)			379

Résultats d'étude

Les résultats des études 2 et 3 ont été semblables quant au principal critère d'efficacité (taux de patients répondeurs) et sont résumés au tableau 12. Les données de chacune des études ont fait ressortir des différences statistiquement significatives quant au pourcentage de patients dont les valeurs de la C_{min} et de la C_{moy} se situaient entre 10,4 et 34,6 nmol/L (300 et 1 000 ng/dL) à la suite du traitement par Testim[®] 1% et celui des patients qui ont obtenu des valeurs semblables avec le timbre transdermique ou le placebo. La réponse combinée des groupes Testim[®] 1% de l'étude 2 et celle du groupe Testim[®] 1% recevant une dose de 100 mg de l'étude 3 ont été statistiquement supérieures à celle des groupes du comparateur actif de chacune des études. Le taux de réponse pour le groupe Testim[®] 1% recevant une dose de 50 mg dans le cadre de l'étude 3 s'est révélé non inférieur à celui du timbre transdermique^{6, 8}.

Tableau 12: Principaux critères d'efficacité (taux de patients répondeurs) pour les 2 études de phase III

Taux de patients répondeurs (10,4 - 34,6 nmol/L) **	Étude 2				Étude 3			
	Doses combinées (n = 192)	Testim® 1% 50 mg† (n = 60)	Testim® 1% 100 mg† (n = 132)	Timbre (n = 90)	Placebo (n = 96)	Testim® 1% 50 mg (n = 65)	Testim® 1% 100 mg (n = 70)	Timbre (n = 61)
C _{moy} et C _{min}	38,0 % a*#	25,0 % A*#	43,9 % B#	5,6 %	2,1 %	26,2 % A*	45,7 % B, C#	13,1 %
C _{moy}	74,0 % a#	68,3 %	76,5 % B#	58,9 %	11,5 %	53,8 %	67,1 %	65,6 %

† dose à la fin de l'étude après ajustement de la dose
a Testim® 1% (doses combinées) comparativement au timbre transdermique
A Testim® 1%, dose de 50 mg comparativement au timbre transdermique
B Testim® 1%, dose de 100 mg comparativement au timbre transdermique
C Testim® 1%, dose de 100 mg comparativement à Testim® 1%, dose de 50 mg
* répond aux critères de non-infériorité
répond aux critères de supériorité
** plage des valeurs physiologiques normales

Lors de l'étude 2, les patients répondeurs ont aussi été analysés en fonction des jours de traitement. Les résultats ont montré que Testim® 1% à raison de 100 mg a été supérieur au timbre transdermique pour tous les jours de traitement et que Testim® 1% à raison de 50 mg a été supérieur au timbre transdermique au jour 30 et au jour 60 du traitement et non inférieur au jour 90.⁶

Les résultats des deux études ont également indiqué que le traitement par Testim® 1% entraînait une hausse du taux de testostérone, de DHT et de testostérone libre comparativement aux valeurs initiales. Voir le tableau 13. Ces améliorations par rapport aux valeurs initiales se sont maintenues à l'intérieur de la plage des valeurs physiologiques normales pendant une période additionnelle maximale de 12 mois, comme l'ont démontré les résultats des études ouvertes sur l'utilisation prolongée^{6, 8, 9}.

Tableau 13: Principales données des études cliniques de phase III sur la pharmacocinétique et le métabolisme

Étude	Dose/Forme posologique	Évaluation pharmacocinétique					
		Testostérone		DHT		Testostérone libre	
		Valeur initiale C _{moy} (nmol/L)	Jour 30 C _{moy} (nmol/L)	Valeur initiale C _{moy} (nmol/L)	Jour 30 C _{moy} (nmol/L)	Valeur initiale C _{moy} (pmol/L)	Jour 30 C _{moy} (pmol/L)
2	50 mg Testim® 1%	8,5a ± 2,8 n = 94	12,7 ± 6,5 n = 94	3,9a ± 1,9 n = 91	11,9 ± 7,3 n = 91	31,5a ± 8,6 n = 94	46,0 ± 28,7 n = 94
	100 mg Testim® 1%	7,8a ± 2,7 n = 95	21,2 ± 9,9 n = 95	3,7a ± 1,9 n = 93	19,1 ± 10,1 n = 92	29,7a ± 9,8 n = 95	81,5 ± 36,7 n = 95
3	50 mg Testim® 1%	7,8a ± 3,3 n = 65	14,2 ± 8,5 n = 54	5,0a ± 2,3 n = 61	14,3 ± 8,9 n = 52	29,2a ± 13,4 n = 65	51,8 ± 34,3 n = 54
	100 mg Testim® 1%	7,8a ± 3,3 n = 69	17,9 ± 9,6 n = 63	4,9a ± 2,7 n = 65	19,2 ± 11,8 n = 61	29,3a ± 13,4 n = 69	68,3 ± 41,9 n = 63

DHT = dihydrotestostérone; C_{moy} = concentration moyenne sur 24 h; a = moyenne géométrique ajustée à partir de l'analyse de la variance

Une amélioration notable par rapport à l'état initial a été notée chez les patients qui ont

poursuivi le traitement par Testim® 1% pendant au moins trois mois pour ce qui est de la fonction sexuelle, de l'humeur, de la composition corporelle et de la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale. Ces améliorations ont persisté pendant la période de traitement additionnelle d'une durée maximale de 12 mois^{6, 8, 9}.

Lors des essais cliniques sur Testim® 1%, l'effet de classe de la thérapie de remplacement de la testostérone chez des hommes hypogonadiques s'est traduit par une hausse escomptée du taux de PSA sérique (voir le tableau 14). Les variations du taux de PSA ont été comparables pour les doses de 50 mg et de 100 mg et reflètent l'action exercée par la testostérone sur la prostate.

Tableau 14 : Études de longue durée sur Testim® 1% : variation du taux de d'antigène spécifique à la prostate (PSA) (mcg/L)

Moment	Testim® 1% 50 mg (n = 155) Moyenne (écart type)	Testim® 1% 100 mg (n = 338) Moyenne (écart type)
Taux initial	1,28 (1,16)	1,23 (0,98)
Dernière observation	1,69 (1,83)	1,58 (1,38)
Variation	0,41 (1,33)	0,34 (0,88)

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Une dose unique de 5 000 mg/kg de testostérone a été administrée par voie orale à des souris Swiss Webster lors d'une étude toxicologique sur le gel de testostérone. Les 10 animaux ont montré des signes de léthargie au cours des 4 premières heures qui ont suivi l'administration de la dose. On n'a observé aucun autre signe de toxicité ni aucun décès au cours de la période d'observation de 14 jours qui a suivi l'administration de la dose. La dose létale 50 (DL₅₀) a dépassé 5 000 mg/kg.

Toxicité de doses répétées

Lors d'une étude sur l'administration de doses répétées d'énanthate de testostérone à des rats mâles visant à évaluer les effets sur la fertilité, les testicules et les vésicules séminales¹⁰, le médicament a été administré par voie sous-cutanée selon un schéma posologique de 0 mg/kg, 1,2 mg/kg ou 2,4 mg/kg, 3 fois par semaine, pendant 8 semaines. Les taux de testostérone et de DHT plasmatiques étaient significativement élevés compte tenu de la dose administrée. Les taux moyens de testostérone et de DHT dans le groupe témoin, le groupe ayant reçu la faible dose et le groupe ayant reçu la dose élevée ont été de 0,53 ng/mL, 2,43 ng/mL et 4,28 ng/mL respectivement. Les mâles des groupes de traitement ont semblé s'accoupler normalement, mais la fertilité des rats ayant reçu la dose élevée a diminué par rapport à celle des rats ayant reçu la faible dose et des rats du groupe témoin. Chez les animaux des deux groupes de traitement, le poids des testicules a diminué alors que celui des vésicules séminales a augmenté.

Une étude menée par Engelson a permis de déceler un faible taux de testostérone chez des

rats Sprague-Dawley (SD) mâles castrés.¹¹ Un implant de testostérone renfermant du propionate de testostérone (35 mg libérés à raison de 0,39 mg/jour) a été injecté par voie sous-cutanée pour une durée de 11 semaines. Le taux de testostérone plasmatique a augmenté de façon significative dans le groupe de traitement par rapport au groupe placebo. Chez les rats castrés du groupe témoin, le taux de testostérone plasmatique se situait sous le seuil décelable tandis que celui du groupe de traitement se situait dans la normale (environ 1,5 ng/mL).

Génotoxicité

Selon la documentation publiée sur le potentiel de génotoxicité de la testostérone, la testostérone ne provoque pas d'anomalies du sperme ni d'apparition de micronoyaux chez des souris traitées *in vivo* (12) et elle n'exerce pas d'effet mutagène lors de tests réalisés avec des bactéries.

Pouvoir carcinogène

Dans la monographie du CIRC sur les hormones sexuelles publiée en 1979, les auteurs ont passé en revue l'essentiel de la documentation importante publiée sur le pouvoir carcinogène de la testostérone et ont jugé dans l'ensemble qu'il existait suffisamment de données probantes confirmant les effets carcinogènes de la testostérone chez les animaux de laboratoire étudiés.^{12, 13} Toutefois, après avoir revu les données cliniques disponibles depuis que la testostérone est aussi administrée aux humains et malgré les preuves obtenues des études animales examinées, le groupe de travail responsable des conclusions pour la mise à jour du Supplément 7 de 1987 relative aux stéroïdes anabolisants androgéniques a estimé que, chez les humains, les données globales sur le pouvoir carcinogène consécutif à l'administration de testostérone étaient « limitées ».¹³

Effets sur la prostate

On a fait état de l'induction d'un adénocarcinome de la prostate chez des rats mâles consécutive à l'administration prolongée de testostérone.^{14, 15} La testostérone a été administrée de façon prolongée sous forme de pastille sous-cutanée (1 à 3 pastilles, contenant chacune 10 mg de propionate de testostérone) à des rats de lignée Noble. On a constaté une fréquence de 20 % de cancer de la prostate chez les rats ayant été exposés à la testostérone pendant 64 semaines en moyenne. Lorsque le schéma posologique comprenait de l'œstrogène et de la testostérone, la fréquence du cancer de la prostate n'a pas différé significativement de celle obtenue pour le schéma comportant uniquement de la testostérone. En outre, la période de latence précédant l'apparition de ce type de tumeur a été réduite.

Lors d'une autre étude, on a utilisé des rats de lignée Lobund-Wistar pour évaluer la fréquence du cancer de la prostate associée à un traitement à la testostérone consistant en une dose de 30 mg administrée par voie sous-cutanée au moyen d'un implant en silastic.¹⁶ Les résultats présentés indiquent que le traitement à la testostérone a augmenté la fréquence de l'adénocarcinome de la prostate, laquelle s'est chiffrée à 40 % (13 cas sur 32) chez le rat. Par ailleurs, les effets carcinogènes de la testostérone associés à une alimentation riche en matières grasses (20 %) observés chez des rats Lobund-Wistar ont permis de démontrer que la testostérone associée à un tel régime alimentaire contribuait à accroître la fréquence des tumeurs de la prostate et raccourcissaient la période de latence par rapport à ce qui a été observé chez les rats témoins soumis à un régime pauvre en matières grasses (5 %).¹⁷

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Effets chez des animaux mâles recevant des doses de testostérone exogène

On a fait état d'effets exercés par la testostérone exogène sur l'appareil reproducteur de chiens mâles. Un mélange d'esters de testostérone (phénylpropionate de testostérone, isocaproate de testostérone, décanoate de testostérone et propionate de testostérone) administré par voie sous-cutanée en une dose unique de 5 mg/kg à des chiens mâles a produit des effets prolongés sur la qualité du sperme.¹⁸ On a constaté une diminution de la motilité du sperme 3 semaines après le traitement, l'effet ayant été maximal entre 30 et 80 jours après l'administration de la dose. La morphologie du sperme a également été altérée chez les animaux traités et une réduction du nombre de spermatozoïdes vivants est survenue un mois après le traitement. Enfin, on a constaté une baisse notable dans la production moyenne totale de spermatozoïdes chez les animaux traités.

Il a été établi que l'administration de testostérone exerce une action antispermatozoïque, tant chez les animaux que chez les humains.¹⁹ En effet, on a observé une azoospermie chez des lapins mâles ayant reçu ~200 % de la dose physiologique de testostérone au moyen d'un implant. L'implant avait été conçu de façon à libérer 50 %, 100 % ou ~200 % de la quantité physiologique de testostérone produite normalement par les testicules de lapins *in situ* au cours d'une période de 24 heures. De plus, un traitement d'association sous forme d'implant de testostérone et d'estradiol ou de progestérone a conduit systématiquement à la stérilité de rats mâles pendant une période maximale de 8 mois, tandis que la testostérone seule a réduit la fertilité, sans toutefois rendre les animaux stériles.²⁰ L'administration d'associations d'hormones androgènes et progestatives a exercé des effets rapides et importants sur la qualité du sperme, et l'emploi de telles associations a été préconisé comme méthode contraceptive chez les chiens mâles.¹⁸ La DHT s'est révélée plus efficace que la testostérone pour provoquer l'infertilité chez des rats mâles.^{20, 21} Selon des travaux de Rivier et ses collaborateurs, l'administration de testostérone à des rats annule les effets négatifs sur la fertilité d'un traitement antérieur au moyen d'un antagoniste de la gonadolibérine (GnRH).²¹

L'administration de testostérone (20 mg par voie sous-cutanée, pendant 3 jours, puis tous les 3 jours pendant 90 jours) à des rats Zucker mâles obèses a multiplié par 4 le nombre de portées engendrées comparativement au nombre de portées produites par les animaux témoins.²² Le traitement à la testostérone a également entraîné une baisse de consommation de nourriture et du gain pondéral.

Robaire et ses collaborateurs ont examiné le lien entre, d'une part, la réduction de l'activité spermatogène déclenchée par la testostérone et, d'autre part, la fertilité, l'issue de la grossesse et la progéniture.^{23, 24} Dans le cadre de leur étude, des groupes de 6 rats mâles ont reçu de la testostérone, au moyen d'un implant sous-cutané, à une dose de 0, 15, 30, 60, 90, 120 ou 240 mcg/jour. Ces doses ont donné lieu à des effets biphasiques. Les faibles doses ont entraîné une réduction de la spermatogenèse attribuable à l'inhibition des gonadotrophines et des baisses subséquentes de la testostérone intratesticulaire, tandis que les fortes doses ont maintenu la spermatogenèse grâce à un taux de testostérone sérique élevé. Les taux de testostérone sériques ne différaient pas de façon significative entre les groupes de traitement et les animaux témoins, mais ils ont été les plus élevés dans le groupe qui a reçu la dose de 240 mcg/jour (4,1 ng/mL vs 2,5 ng/mL). La testostérone possède aussi la capacité de maintenir la spermatogenèse chez l'animal ayant subi une hypophysectomie.²³ Le poids des testicules a diminué significativement dans les groupes

ayant reçu les doses de 90, 120 ou 240 mcg /jour. La baisse de la réserve de spermatozoïdes sous les 5 millions s'est traduite par l'infertilité chez les animaux. Il a par ailleurs été démontré chez des rats qu'une baisse de la réserve épидидymaire de spermatozoïdes causée par la testostérone n'entraînait pas d'augmentation dans la fréquence d'effets tératogènes observés chez leurs descendants comparativement à ceux des rats témoins.

Tolérance locale

Le potentiel du gel de testostérone à causer une irritation de la peau a été évalué chez des lapins à l'aide d'un pansement semi-occlusif. La préparation de gel a été appliquée sur la peau tondu du dos de trois lapins, chaque animal étant son propre témoin. La zone d'application a ensuite été recouverte d'un pansement semi-occlusif tenu en place par un bandage élastique enroulé autour du tronc. Après un contact de quatre heures, le pansement a été enlevé et la peau, nettoyée avec de l'eau. La zone d'application a été observée pendant une période maximale de 13 jours après l'application du gel. Les résultats ont révélé que le gel provoquait une irritation de la peau du lapin. L'étude a été reprise chez des lapins sans recouvrir la zone d'application de gaze afin de reproduire l'utilisation clinique réelle du produit. Les résultats ont montré que, dans ce contexte correspondant davantage à la pratique clinique, le gel de testostérone n'irritait pas la peau du lapin.

RÉFÉRENCES

1. Bhasin, S., G. R. Cunningham, F. J. Hayes, A. M. Matsumoto, P. J. Snyder, R. S. Swerdloff et coll. « Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, n° 6, 2006, p. 1995-2010.
2. Medras, M., A. Filus, P. Jozkow, J. Winowski et T. Sicinska-Werner. « Breast cancer and long term hormonal treatment of male hypogonadism », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 96, 2006, p. 263-265.
3. Markowitz, J. S., J. L. Donovan, C. L. DeVane, R. M. Taylor, Y. Ruan, J. Wang et K. D. Chavin. « Effect of St. John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme », *JAMA*, vol. 290, n° 11, 2003, p. 1500-1504.
4. Donovan, J. L., C. L. DeVane, J. G. Lewis, J. Wang, Y. Ruan, K. D. Chavin et coll. « Effects of St. John's Wort (*Hypericum perforatum L.*) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: A pilot study », *Phytother Res*, vol. 19, 2005, p. 901-906
5. Marbury, T., E. Hamill, R. Bachand, T. Sebree et T. Smith. « Evaluation of the pharmacokinetic profiles of the new testosterone topical gel formulation, Testim™, compared to AndroGel® », *Biopharm Drug Dispos*, vol. 24, 2003, p. 115-120.
6. Steidle, C., S. Schwartz, K. Jacoby, T. Sebree, T. Smith et R. Bachand. « AA2500 testosterone gel normalizes androgen levels in aging males with improvements in body composition and sexual function », *J Clin Endocrinology Metab*, vol. 88, no 6, juin 2003, p. 2673-2681.
7. Steidle, C. « New advances in the treatment of hypogonadism in the aging male », *Rev Urol*, vol. 5, suppl. 1, 2003, p. S34-S40.
8. McNicholas, T. A., J. D. Dean, H. Mulder, C. Carnegie et N. A. Jones. « A novel testosterone gel formulation normalizes androgen levels in hypogonadal men, with improvements in body composition and sexual function », *BJU International*, vol. 91, 2003, p. 69-74.
9. Dean, J. D., C. Carnegie, J. Jr Rodzvilla et T. Smith. « Long-term effects of Testim® 1% testosterone gel in hypogonadal men », *Rev Urol*, vol. 6, suppl. 6, 2004, p. S22-S29.
10. Chin, J. P. et J. N. Pennefather. « Effect of long-term administration of testosterone enanthate on sympathetic neurotransmission to rat isolated seminal vesicles », *Clin Exp Pharmacol Physiol*, vol. 17, 1990, p. 713-724.
11. Engelson, E. S., F. Xavier et coll. « Effects of megestrol acetate and testosterone on body composition in castrated male Sprague-Dawley rats », *Nutrition*, vol. 15, 1999, p. 465-473.
12. Monographie de l'IARC, Supplément 7, 1987, p. 289.
13. Monographie de l'IARC. *Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*, 1979, p. 21.
14. Noble, R. L. « Sex steroids as a cause of adenocarcinoma of the dorsal prostate in Nb rats, and their influence on the growth of transplants », *Oncology*, vol. 34, 1977, p. 138-141.
15. Noble, R. L. « The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration », *Cancer Res*, vol. 7, 1977, p. 1929-1933.
16. Pollard, M., P. H. Luckert et coll. « Induction of prostate adenocarcinomas in lobund wistar rats by testosterone », *Prostate*, vol. 3, 1982, p. 563-568.
17. Pollard, M. et P. H. Luckert. « Promotional effects of testosterone and high fat diet on

- the development of autochthonous prostate cancer in rats », *Cancer Lett*, vol. 32, 1986, p. 223-227.
18. England, G. C. « Effect of progestogens and androgens upon spermatogenesis and steroidogenesis in dogs », *J Reprod Fertil Suppl*, vol. 51, 1997, p. 123-138.
 19. Ewing, L. L., L. G. Stratton et coll. « Effect of testosterone polydimethyl-siloxane implants upon sperm production, libido and accessory sex organ function in rabbits », *J Reprod Fertil*, vol. 35, 1973, p. 245-253.
 20. Ewing, L. L., R. A. Gorski et coll. « Testosterone-estradiol filled polydimethylsiloxane subdermal implants: effect on fertility and masculine sexual and aggressive behavior of male rats », *Biol Reprod*, vol. 21, 1979, p. 765-772.
 21. Rivier, C., J. Rivier et coll. « Effect of a potent GnRH antagonist and testosterone propionate on mating behavior and fertility in the male rat », *Endocrinology*, vol. 108, 1981, p. 1998-2001.
 22. Hemmes, R. B., S. Hubsch et coll. « High dosage of testosterone propionate increases litter production of the genetically obese male Zucker rat (40362) », *Proc Soc Exp Biol Med*, vol. 159, 1978, p. 424-427.
 23. Robaire, B., S. Smith et coll. « Suppression of spermatogenesis by testosterone in adult male rats: effect on fertility, pregnancy outcome and progeny », *Biol Reprod*, vol. 31, 1984, p. 221-230.
 24. Robaire, B., S. Smith et coll. « Effect on pregnancy outcome of suppression of spermatogenesis by testosterone », *Ann N Y Acad Sci*, vol. 438, 1984, p. 546-548.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

◆ Testim® 1%

gel de testostérone

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 Testim® 1% 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 Testim® 1%. 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 Testim® 1% parce que votre organisme ne produit pas assez de testostérone. Le terme médical utilisé pour décrire cet état est l'hypogonadisme.

Les effets de ce médicament :

Testim® 1% est libéré dans votre circulation sanguine à travers la peau. Le produit aide à normaliser le taux de testostérone.

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

- Vous êtes atteint d'un cancer de la prostate ou du sein, ou l'on soupçonne la présence d'un tel cancer.
- Vous avez une allergie connue à l'un des ingrédients du produit (l'ingrédient actif est la testostérone, laquelle peut être synthétisée à partir de soja; consultez aussi « Les ingrédients non médicaux importants » dans cette section).

Les **femmes NE** doivent **PAS** utiliser Testim® 1%. Les femmes enceintes ou qui allaitent sont particulièrement à risque et doivent éviter tout contact avec les zones de la peau où l'homme a appliqué Testim® 1%. La testostérone peut nuire au fœtus. On a signalé que l'exposition à la testostérone pendant la grossesse est liée à des anomalies fœtales. En cas de contact cutané avec la zone d'application non lavée ou sans vêtement d'un homme utilisant Testim® 1% ou avec les vêtements ou autres tissus ayant été exposés à Testim® 1%, les femmes enceintes ou allaitantes doivent immédiatement laver la région de contact avec du savon et de l'eau.

L'ingrédient médicinal est :

Testostérone

Les ingrédients non médicaux sont :

Alcool éthylique, carboxypolyméthylènes, eau purifiée, glycérine, pentadécalactone, polyéthylène glycol, propylène glycol, trométhamine.

Les formes posologiques sont :

Chaque tube de Testim® 1% de 5 g contient de la testostérone à 1% dans un gel topique aqueux à base d'alcool clair à translucide. Testim® 1% est offert en tubes d'aluminium unidoses doublés de

résine époxy-phénolique dans des boîtes de 30.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

Testim® 1% peut être transféré d'une personne à l'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.**
- **Tenez les enfants à l'abri des zones d'application non lavées ou sans vêtement des hommes utilisant Testim® 1% et des vêtements ou autres tissus non lavés ayant été exposés à Testim® 1%.**
- **Les hommes qui utilisent Testim® 1% doivent suivre le mode d'emploi afin de minimiser le risque de transfert de Testim® 1% à une autre personne.**

Vous devez éviter le transfert de Testim® 1% 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 Testim® 1% sur la peau des hommes utilisant Testim® 1%.
- Testim® 1% doit être appliqué uniquement sur la région des épaules et (ou) du haut des bras qui sera recouverte par un chandail à manches courtes.
- Il faut éviter le contact cutané direct immédiatement après l'application de Testim® 1%. 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 Testim® 1% sur la zone d'application.
- Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon tout de suite après l'application de Testim® 1%.
- Couvrez la zone d'application d'un vêtement (p. ex. une chemise) une fois que Testim® 1% est sec.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application de Testim® 1% qui n'a pas été couverte ou lavée, cette personne doit laver toute la zone touchée avec de l'eau et du savon au plus tôt.

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 de pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le 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.

Les enfants de moins de 18 ans ne doivent pas utiliser Testim® 1%.

Il existe très peu de données d'essais cliniques sur la testostérone

chez l'homme âgé (de plus de 65 ans) pour appuyer l'emploi sécuritaire du produit pendant une période prolongée.

Vous ne devez pas utiliser la testostérone pour tenter de diminuer votre poids et d'augmenter votre masse musculaire, ou pour améliorer votre performance athlétique, car l'emploi du produit peut avoir de graves conséquences sur votre santé.

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

Consultez votre médecin avant d'utiliser Testim® 1% si l'une des situations ci-dessous s'applique à vous :

- Vous avez de la difficulté à uriner en raison d'une hypertrophie (augmentation du volume) de la prostate. Avec le vieillissement, les patients peuvent être exposés à un risque plus élevé d'hyperplasie ou de cancer de la prostate.
- Vous êtes atteint d'un cancer de la prostate (confirmé ou soupçonné).
- Vous avez une maladie du foie, des reins ou du cœur.
- Vous faites de l'hypertension artérielle.
- Vous êtes atteint de diabète.
- Vous avez de la difficulté à respirer pendant que vous dormez (apnée du sommeil).
- Vous avez ou avez déjà eu des troubles cardiaques ou vasculaires, comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou un caillot sanguin dans les poumons ou dans les jambes.

Abus de drogue et toxicomanie:

Testim® 1% contient de la testostérone, une substance contrôlée en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* (annexe G).

Les précautions à prendre lors de l'emploi de Testim® 1%:

Après avoir appliqué Testim® 1%, attendez que le gel sèche complètement avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Assurez-vous d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez actuellement ou si vous avez récemment pris un autre médicament ou un produit à base d'herbes médicinales, même ceux vendus sans ordonnance.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec Testim® 1% incluent :

- l'insuline
- les corticostéroïdes
- le propranolol
- les anticoagulants (telle la warfarine)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Utilisez toujours Testim® 1% selon les directives de votre médecin.

Dose habituelle:

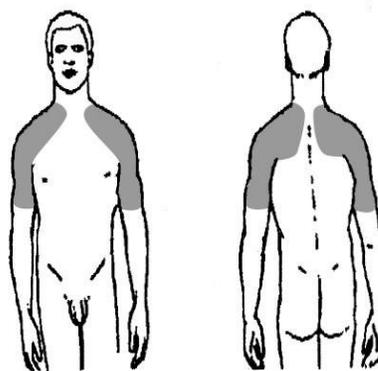
La dose initiale recommandée de Testim® 1% est 5 g de gel (un tube) contenant 50 mg de testostérone. Il faut appliquer le gel tous

les jours (de préférence le matin) sur la peau propre, sèche et intacte, et uniquement sur la zone des épaules ou du haut des bras qui sera recouverte d'un chandail à manches courtes. Certains patients peuvent avoir besoin d'une dose plus élevée. Si c'est votre cas, votre médecin vous prescrira

2 tubes de gel par jour.

Mode d'emploi:

1. Appliquez Testim® 1% à la même heure chaque jour (de préférence le matin).
2. Si vous avez l'habitude de prendre un bain ou une douche le matin, appliquez Testim® 1% après vous être lavé.
3. Assurez-vous que votre peau soit bien propre et sèche avant d'appliquer le gel.
4. Pour ouvrir le tube de Testim® 1%, enlevez le capuchon, puis percez le sceau d'aluminium à l'aide de la pointe sur le dessus du capuchon.
5. Pressez tout le contenu du tube dans la paume de votre main. Pressez le tube du bas vers le haut pour faire sortir le gel. Vous pouvez aussi retirer une petite quantité à la fois, si vous préférez, jusqu'à ce que le tube soit vide.
6. Appliquez Testim® 1% seulement sur la zone des épaules et (ou) du haut des bras qui sera recouverte par un chandail à manches courtes. Votre organisme absorbera ainsi la bonne quantité de testostérone. N'appliquez jamais Testim® 1% sur vos organes génitaux (pénis et scrotum), sur des parties du corps présentant un coup de soleil ou sur de la peau qui n'est pas complètement normale. Appliquez Testim® 1% seulement sur la peau saine et normale en évitant tout contact avec une lésion, une plaie ou la peau irritée.



7. Faites pénétrer le gel en frottant la peau en un mouvement circulaire pendant plusieurs secondes. Continuez jusqu'à ce que le gel ait bien pénétré la peau et que vous sentiez que celle-ci est sèche.
8. Lavez-vous soigneusement les mains avec de l'eau et du savon tout de suite après l'application pour réduire le risque de transférer le médicament à une autre personne.
9. Laissez sécher Testim® 1% quelques minutes avant de vous habiller. Vous éviterez ainsi que vos vêtements enlèvent le gel sur votre peau et que votre organisme n'absorbe pas la bonne quantité de testostérone.
10. Si vous vous lavez dans les 2 heures qui suivent l'application de Testim® 1%, cela peut réduire la quantité de testostérone absorbée par votre organisme, quoique le taux devrait demeurer dans la plage normale. Vous devriez donc attendre

au moins 2 heures après l'application du gel avant de prendre une douche ou de nager pour que votre organisme absorbe la plus grande quantité possible de Testim® 1%.

Occasionnellement, vous pouvez prendre une douche ou nager 1 heure après l'application. Cela n'aura que peu d'effet sur la quantité de Testim® 1% absorbée par votre organisme, mais seulement si vous le faites de façon peu fréquente.

11. Si vous prévoyez que la zone de la peau où vous avez appliqué Testim® 1% pourrait entrer en contact direct avec la peau d'une autre personne, vous devez laver soigneusement la zone d'application avec de l'eau et du savon avant le contact ou la laisser couverte. Vous réduirez ainsi le risque que le médicament soit transféré à cette personne.
12. Les tubes vides de Testim® 1% doivent être jetés avec les ordures ménagères de façon à prévenir l'exposition accidentelle d'un enfant ou un animal.

Que dois-je faire si Testim® 1% entre en contact avec mes yeux ?

Si Testim® 1% entre en contact avec vos yeux, rincez-les immédiatement avec de l'eau propre et tiède afin d'éliminer toute trace du produit. Consultez votre médecin si l'inconfort persiste.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, **ne doublez pas la dose** le lendemain pour compenser. Si la prochaine dose doit être appliquée dans moins de 12 heures, il est préférable d'attendre et de ne pas appliquer la dose oubliée. Si la prochaine dose doit être appliquée dans plus de 12 heures, appliquez la dose que vous avez oubliée. Revenez à la posologie habituelle le lendemain.

Surdose

Communiquez immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien en cas de surdose soupçonnée.

Si vous avez appliqué une plus grande quantité de Testim® 1% que la dose recommandée (une surdose), lavez la peau dans la zone d'application avec de l'eau et du savon, et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Que faire si une autre personne est exposée au médicament :

Si une autre personne est exposée à Testim® 1% par contact direct avec le gel ou indirectement par un contact avec votre peau, il faut qu'elle lave soigneusement la zone touchée avec de l'eau et du savon au plus tôt. Plus le gel reste longtemps en contact avec la peau (avant de se laver), plus le risque est grand que cette personne absorbe de la testostérone.

Il est particulièrement important d'éviter une telle absorption chez l'enfant et la femme, surtout celle qui est enceinte ou qui allaite. Le taux de testostérone est normalement faible chez l'enfant, et une hausse de ce taux pourrait être nocive. La femme enceinte s'expose à un risque encore plus grand, car une hausse du taux de testostérone peut faire du tort au fœtus ou provoquer des anomalies.

Ne partagez jamais Testim® 1% avec qui que ce soit.

PROCÉDURES À SUIVRE CONCERNANT LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, Testim® 1% peut causer des effets secondaires. Les effets suivants ont été signalés lors de l'utilisation de produits contenant de la testostérone :

- irritation de la peau, rougeur ou éruption cutanée dans la zone d'application;
- hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (PSA);
- hyperplasie (augmentation du volume) bénigne de la prostate;
- hausse du nombre de globules rouges (hématocrite et hémoglobine);
- acné;
- modifications de l'humeur, dépression;
- érection prolongée ou douloureuse;
- troubles du sommeil causés par des difficultés respiratoires;
- agressivité ou comportement agressif;
- augmentation du volume des seins et douleur aux seins;
- perte de cheveux et calvitie;
- hypertension artérielle;
- gain de poids;
- maux de tête, étourdissements;
- fréquence cardiaque accrue ou irrégulière, caillot sanguin dans les poumons ou dans les jambes.

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

Une modification de la pilosité, une aggravation notable de l'acné ou d'autres signes de virilisation chez la partenaire du patient ou toute personne (y compris les enfants) exposée au produit par contact cutané direct doivent être signalés à un médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de Testim® 1%, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cesser d'utiliser le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Symptômes urinaires (p. ex. changement dans la fréquence ou la couleur, écoulement ou douleur urinaires, effort nécessaire, jet urinaire faible, petite quantité d'urine)	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cesser d'utiliser le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	pouvant découler d'une hyperplasie de la prostate			
Peu fréquent (après une utilisation prolongée)	Augmentation du volume des seins ou douleur aux seins		✓	
Peu fréquent	Enflure des chevilles et des jambes (chez les patients ayant une lésion du cœur, du rein ou du foie)			✓
Peu fréquent	Érections trop fréquentes ou trop longues		✓	
Peu fréquent	Crise cardiaque et accident vasculaire cérébral			✓
Peu fréquent (observé lors des traitements prolongés et à fortes doses par la testostérone)	Troubles du foie s'accompagnant de symptômes comme des nausées et vomissements, ainsi que d'un jaunissement ou d'un assombrissement de la couleur de la peau			✓

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site web de l'importateur/distributeur www.paladin-pharma.com ou en téléphonant au 1-888-867-7426.

Ce dépliant a été rédigé par Endo Operations Ltd.

Dernière révision: 11 juillet 2024

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez-le à la température ambiante, entre (15 et 30 °C).

Gardez-le en lieu sûr hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.