

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **ANDROGEL®**

testostérone

Gel, 1 % et transdermique

Androgènes

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :
2002, 02, 06

Date de révision :
2025, 08, 01

Numéro de contrôle de la présentation : 289983

*Marque déposée des Laboratoires Abbott, États-Unis, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2025-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2025-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'exposition secondaire à la testostérone	2025-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	2025-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	2025-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau	2025-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive	2025-07
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2025-07

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
Description.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15

7.1.3	Enfants	15
7.1.4	Personnes âgées	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1	Aperçu des effets indésirables	16
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	16
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	17
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	20
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	22
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.4	Interactions médicament-médicament.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment.....	27
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	27
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	27
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1	Mode d'action	27
10.2	Pharmacodynamie.....	27
10.3	Pharmacocinétique.....	28
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	30
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		31
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ESSAIS CLINIQUES.....	32
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	32
14.2	Résultats de l'étude	33
15	MICROBIOLOGIE.....	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ANDROGEL (testostérone) est indiqué :

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

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

1.1 Enfants

ANDROGEL n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Les données recueillies lors d'essais cliniques comparatifs appuyant l'utilisation d'ANDROGEL chez les personnes âgées sont limitées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- **ANDROGEL ne doit pas être utilisé chez les femmes.**
- **Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact de peau à peau avec les sites d'application d'ANDROGEL chez l'homme. La testostérone peut nuire au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'exposition secondaire à la testostérone](#) et [7.1 Populations particulières](#)). Si un site d'application d'ANDROGEL non lavé ou non couvert ou si un vêtement exposé au médicament vient en contact direct avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, celle-ci doit immédiatement laver au savon et à l'eau la région générale de sa peau qui est entrée en contact avec le médicament.
- ANDROGEL est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, y compris la testostérone USP, laquelle est synthétisée chimiquement à partir du soya. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Les androgènes sont contre-indiqués chez les hommes aux prises avec un cancer connu ou soupçonné de la prostate ou du sein.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes
EXPOSITION SECONDAIRE À LA TESTOSTÉRONE

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

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque d'exposition secondaire à la testostérone. Il faut se conformer de manière stricte aux précautions afin de minimiser le risque d'exposition secondaire à la testostérone par l'entremise de la peau traitée par ANDROGEL.)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

Une application quotidienne de 5 g, de 7,5 g ou de 10 g d'ANDROGEL (testostérone) fournit respectivement 50 mg, 75 mg ou 100 mg de testostérone par jour à la surface de la peau. Environ 10 % de la dose de testostérone appliquée est absorbée par une peau de perméabilité moyenne sur une période de 24 heures. ANDROGEL procure des concentrations physiologiques de testostérone donnant lieu à des concentrations de testostérone circulante qui correspondent aux concentrations qui prévalent normalement (10,3 à 36,2 nmol/L ou 300 à 1 000 ng/dL) chez les hommes sains.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie initiale et usuelle recommandée pour ANDROGEL est de 5 g (pour générer 50 mg de testostérone) (4 actionnements de la pompe, deux sachets de 25 mg ou un sachet de 50 mg) en application topique unquotidienne le matin (de préférence à la même heure chaque jour) sur la peau sèche, propre et intacte des épaules, de la partie supérieure des bras et/ou de l'abdomen.

Comme certains patients peuvent retirer des bienfaits de doses plus élevées, il convient de mesurer les concentrations sériques de testostérone après l'instauration du traitement pour faciliter l'établissement de la posologie adéquate et à intervalles réguliers par la suite afin de s'assurer que la posologie est toujours appropriée. Si la réaction clinique voulue n'est pas obtenue ou si les

concentrations sériques de testostérone sont inférieures à la limite inférieure de la normale (10,3 nmol/L ou 300 ng/dL), on peut augmenter la dose quotidienne d'ANDROGEL à 1 % en la faisant passer de 5 g à 7,5 g ou de 7,5 g à 10 g chez les hommes adultes, selon les directives du médecin. Si la concentration sérique de testostérone est supérieure aux valeurs normales, la dose quotidienne de testostérone peut être réduite. Si la concentration sérique de testostérone est constamment supérieure aux valeurs normales avec une dose quotidienne de 50 mg de testostérone, il convient alors de cesser le traitement par ANDROGEL à 1 %. De plus, les concentrations sériques de testostérone doivent être mesurées périodiquement.

ANDROGEL est présenté en sachets unidoses de 2,5 g ou de 5,0 g de gel, ainsi qu'en pompes à dose mesurée permettant 60 actionnements. Chaque actionnement du mécanisme de la pompe (piston complètement enfoncé) libère 1,25 g de gel.

Pédiatrie (enfants < 18 ans) :

ANDROGEL n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies chez cette population de patients (voir [7.1.3 Enfants](#)).

4.4 Administration

Les patients qui ont recours à ANDROGEL en pompe à dose mesurée devraient être avisés d'amorcer la pompe avant de l'utiliser pour la première fois. Pour ce faire, il faut mettre la pompe en position verticale et appuyer lentement sur le piston de la pompe pour l'enfoncer complètement. Il peut être nécessaire d'effectuer jusqu'à cinq actionnements complets de la pompe pour en chasser tout l'air avant que le gel ne commence à sortir. On devrait se défaire du gel obtenu lors des deux premiers actionnements productifs de la pompe afin d'assurer une libération précise de la dose. Ce gel peut être jeté dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres du foyer, notamment les femmes enceintes ou qui allaitent et les enfants. Il est uniquement nécessaire d'amorcer la pompe avant la première dose. Une fois la pompe amorcée, le patient doit complètement enfoncer le piston de la pompe une fois (1 actionnement) pour obtenir 1,25 g du gel nécessaire afin d'atteindre la posologie quotidienne prescrite. Faire gicler le gel directement dans la paume d'une main, puis l'appliquer sur les sites d'application souhaitables; au choix, on peut appliquer la quantité que libère chaque actionnement jusqu'à concurrence de votre dose quotidienne, ou encore, faire gicler toute la quantité correspondant à la dose quotidienne et l'appliquer. On peut aussi appliquer le produit directement sur les sites d'application. L'application faite directement sur les sites peut éviter la perte de produit susceptible de se produire lorsqu'on le transfère de la paume de la main sur les sites d'application.

Consulter le tableau qui suit pour connaître les directives posologiques particulières relativement à l'utilisation de la pompe ANDROGEL :

Dose quotidienne prescrite	Nombre d'actionnements complets de la pompe
5,0 g	4
7,5 g	6
10,0 g	8

Si on a recours à un sachet unidose d'ANDROGEL, on doit presser dans la paume de la main la moitié (½) du contenu du sachet et l'appliquer immédiatement aux endroits choisis. Après avoir appliqué la première moitié du sachet, appliquer la deuxième moitié de la même manière. Les sites d'application doivent sécher pendant quelques minutes avant que le patient ne se vête. Il faut se laver soigneusement les mains au savon et à l'eau immédiatement après l'application d'ANDROGEL. Une fois que le gel est sec, couvrir le site d'application avec un vêtement propre (comme un T-shirt).

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

Consignes particulières concernant l'administration du médicament :

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

- ANDROGEL ne doit pas être appliqué au scrotum.
- ANDROGEL doit être appliqué une fois par jour sur une peau sèche, propre, saine et intacte.
- Après l'application de ce médicament, les patients doivent attendre au moins une heure avant de prendre une douche ou un bain (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Risque d'exposition secondaire à la testostérone](#)).

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

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

L'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants et les femmes peut découler de l'utilisation de la testostérone par les hommes. Des cas d'exposition secondaire à la testostérone chez les enfants ont été signalés, les signes et les symptômes comprenant l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Risque d'exposition secondaire à la testostérone](#)).

- Les médecins doivent aviser les patients des signes et symptômes rapportés de l'exposition secondaire lesquels peuvent comprendre les suivants :
 - Chez les enfants : un développement sexuel imprévu, y compris l'hypertrophie du pénis ou du clitoris, le développement prématuré de la pilosité pubienne, l'augmentation des érections et le comportement agressif (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Risque d'exposition secondaire à la testostérone](#)).
 - Chez les femmes : des changements quant à la distribution de la pilosité du corps, l'augmentation de l'acné ou d'autres effets de la testostérone.

- La possibilité d'exposition secondaire à la testostérone doit également être portée à l'attention d'un professionnel de la santé.
- On doit cesser d'utiliser la testostérone dans les plus brefs délais jusqu'à ce que la cause de la virilisation soit identifiée.

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

- **Les enfants et les femmes doivent éviter le contact avec la zone d'application de la testostérone** sur la peau des hommes qui en font l'usage.
- **Pour réduire au minimum le potentiel de transfert à d'autres personnes**, les patients utilisant ANDROGEL doivent appliquer le produit conformément au mode d'emploi et se conformer rigoureusement aux directives suivantes :
 - **Se laver les mains** au savon et à l'eau immédiatement après l'application du produit.
 - **Couvrir le site d'application** d'un vêtement après que le gel ait séché.
 - Avant d'avoir un contact physique direct avec une autre personne (adulte ou enfant), laver le site d'application avec du savon et de l'eau une fois que la période recommandée (au moins 1 heure) s'est écoulée, puis couvrir à nouveau le site avec un vêtement propre.
 - Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application d'ANDROGEL qui n'a pas été couverte et/ou lavée ou avec les chandails ou autres tissus non lavés (par exemple, serviettes et draps) de l'utilisateur de la testostérone, cette personne doit laver soigneusement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible. Des études montrent que les résidus de testostérone disparaissent de la surface de la peau lors d'un lavage à l'eau et au savon.

5 SURDOSAGE

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Transdermique	Gel à 1 %	Alcool, Carbopol 980 NF, eau purifiée USP, Myristate d'isopropyle NF, NaOH 0,1 N.

ANDROGEL (testostérone) pour usage topique est un gel incolore (transparent ou légèrement opalescent) ayant une odeur d'alcool. Un gramme de gel contient 10 mg de testostérone.

Description

ANDROGEL est présenté en pompes non-aérosol à dose mesurée. La pompe est composée de plastique et d'acier inoxydable, comportant un revêtement intérieur en papier d'aluminium/PEBD encastré dans du plastique rigide et munie d'un capuchon en polypropylène. Chaque pompe d'ANDROGEL peut délivrer soixante doses de 1,25 g.

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

ANDROGEL est présenté comme suit :

<u>Teneur</u>	<u>Format</u>
1 % (25 mg de testostérone)	30 sachets : 2,5 g de gel par sachet
1 % (50 mg de testostérone)	30 sachets : 5,0 g de gel par sachet
1 %	Deux pompes à dose mesurée permettant 60 actionnements : 1,25 g de gel par actionnement

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

Ce produit contient de l'alcool. La testostérone peut causer une sensation de brûlure sur une peau abîmée.

Pour favoriser l'administration transdermique, la testostérone contient de l'éthanol, qui est inflammable. Il faut veiller à éviter les sources de chaleur ou les flammes vives lorsque l'on administre le produit une première fois, jusqu'à ce que le gel ait séché sur la peau.

Risque d'exposition secondaire à la testostérone

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

Les changements inappropriés de la taille des organes génitaux ou le développement prématuré de la pilosité pubienne ou de la libido, une puberté prématurée chez les enfants ou des changements quant

à la distribution de la pilosité du corps, la mue de la voix, une augmentation considérable de l'acné, des irrégularités du cycle menstruel ou d'autres signes de virilisation chez les femmes adultes doivent être signalés à un médecin, et la possibilité d'exposition secondaire à la testostérone doit également être portée à l'attention du médecin. On doit cesser d'utiliser la testostérone dans les plus brefs délais jusqu'à ce que la cause de la virilisation soit déterminée.

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

- Les enfants et les femmes doivent éviter tout contact avec la zone d'application de la testostérone non lavée ou non couverte d'un vêtement chez les hommes qui en font l'usage. Il faut prendre des précautions supplémentaires lorsque l'on utilise ce produit et que l'on est en contact direct avec des enfants, car on ne peut exclure la transmission secondaire de la testostérone au travers des vêtements.
- ANDROGEL doit être appliqué uniquement sur les épaules, le haut des bras et/ou l'abdomen (la zone d'application devrait se limiter à la région qui sera recouverte par le chandail à manches courtes du patient); le port d'une chemise pour couvrir le ou les sites d'application permet d'éviter tout transfert d'ANDROGEL de l'homme traité à la partenaire féminine.
- Les patients doivent se laver les mains à l'eau et au savon immédiatement après avoir appliqué ANDROGEL.
- Les patients doivent couvrir d'un vêtement (une chemise, par exemple) la zone d'application une fois que le gel topique est sec. De plus, les patients doivent laver le site d'application avec du savon une fois que la période recommandée (au moins une heure) s'est écoulée, puis recouvrir d'un vêtement propre avant d'avoir un contact physique avec des enfants.
- Lorsqu'il prévoit un contact cutané direct avec la zone d'application du médicament, le patient doit au préalable laver soigneusement la zone d'application avec de l'eau et du savon pour enlever tout résidu de médicament.
- Si la peau d'une autre personne entre en contact direct avec la zone d'application d'ANDROGEL qui n'a pas été couverte et/ou lavée ou avec les chandails ou autres tissus non lavés (par exemple, serviettes et draps) de l'utilisateur de la testostérone, cette personne doit laver soigneusement toute la zone touchée de son corps avec de l'eau et du savon le plus rapidement possible. Des études montrent que les résidus de testostérone disparaissent de la surface de la peau lors d'un lavage à l'eau et au savon.

Généralités

Les androgènes doivent être utilisés avec prudence chez les patients ayant des troubles cardiovasculaires (p. ex. insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique), troubles rénaux ou maladie hépatique préexistants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Cardiovasculaire](#)).

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

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

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

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

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

Les patients qui souffrent d'épilepsie ou de migraines doivent utiliser ce médicament avec précaution.

Cancérogenèse et mutagenèse

Prostate

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

Les patients âgés traités par des androgènes peuvent courir un risque accru d'hyperplasie prostatique ou de cancer de la prostate (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Sein

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

Foie

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

Squelette

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

Cardiovasculaire

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

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

Un essai clinique de phase IV à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo a été mené chez des hommes atteints d'hypogonadisme et présentant des troubles cardiovasculaires préexistants ou à risque accru, pour évaluer l'innocuité du traitement de remplacement de la testostérone en ce qui concerne les risques cardiovasculaires pendant une durée moyenne de 22 mois. Cet essai a inclus un total de 5 246 hommes (groupe d'âge de 45 à 80 ans, presque la moitié des patients ayant plus de 65 ans) atteints d'hypogonadisme et présentant des troubles cardiovasculaires préexistants ou à risque accru. Les participants ont reçu soit de la testostérone transdermique (dose ajustée pour maintenir les niveaux entre 350 à 750 ng/dL), soit un placebo. Les résultats de cet essai ont indiqué que le traitement de remplacement de la testostérone n'a pas eu d'effet sur l'incidence d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les patients d'âge moyen et les patients plus âgés atteints d'hypogonadisme et présentant des troubles cardiovasculaires préexistants ou à risque accru. Cependant, une incidence accrue d'arythmies non mortelles a été signalée. De plus, des cas de fibrillation auriculaire, d'insuffisance rénale aiguë et d'embolie pulmonaire ont été observés dans le groupe recevant un traitement de remplacement de la testostérone dans le cadre de cette étude de phase IV.

Les études postcommercialisation suggèrent un risque accru de manifestations cardiovasculaires graves, comme l'infarctus du myocarde, l'accident cérébrovasculaire et les événements thromboemboliques veineux, incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, associé au traitement de remplacement de la testostérone. Avant d'entreprendre ce traitement, les facteurs de risque cardiovasculaires (p. ex., cardiopathie ischémique préexistante) et les antécédents d'événements cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire ou insuffisance cardiaque) doivent être évalués. Il faut surveiller étroitement les manifestations cardiovasculaires graves possibles pendant le traitement de remplacement de la testostérone. Si l'un de ces événements indésirables graves est soupçonné, il faut arrêter le traitement par ANDROGEL, et instaurer une évaluation et une prise en charge appropriées.

Étant donné que des événements thromboemboliques ont été signalés après la mise en marché du médicament (p. ex., thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose oculaire) chez des patients atteints de thrombophilie ou qui présentent des facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), la testostérone doit être utilisée avec prudence lorsque ces patients suivent un traitement à la testostérone. Des cas de TEV ont été signalés chez des patients atteints de thrombophilie même lorsqu'ils étaient sous traitement anticoagulant; il faut donc évaluer avec prudence le maintien d'un traitement à la testostérone après un premier événement thromboembolique. Si l'on maintient le traitement, il faut prendre des mesures supplémentaires pour atténuer les différents risques de TEV.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets du traitement sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Dépendance/tolérance

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

Endocrinien/métabolisme

Il a été démontré que les androgènes altéraient les résultats des tests de tolérance au glucose. Les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être adaptée en conséquence (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

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

Hématologique

Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite des patients qui reçoivent un traitement prolongé par des androgènes afin de déceler toute polyglobulie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Les dérivés alkylés oraux de testostérone, par exemple, la méthandrosténolone, ont été signalés comme réduisant le besoin d'anticoagulant chez les patients qui prennent des anticoagulants par voie orale (p. ex. la warfarine). Les patients prenant des anticoagulants par voie orale exigent une étroite surveillance du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine, particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par des androgènes (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Peau

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

Les réactions au site d'application associées à l'utilisation de la testostérone transdermique peuvent se caractériser par une irritation cutanée (y compris érythème, induration ou brûlure). Si le patient présente une réaction grave au site d'application, il faut réévaluer le traitement et l'arrêter, si nécessaire.

Respiratoire

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

Santé reproductive

ANDROGEL ne doit pas être utilisé chez les femmes en raison du risque d'effets virilisants (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- **Fertilité**

Des cas d'affections des testicules, d'atrophie des testicules et d'oligospermie ont été observés

pendant l'utilisation d'ANDROGEL (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Avec de grandes doses d'androgènes exogènes, dont ANDROGEL, la spermatogenèse peut être supprimée de manière réversible par inhibition rétroactive de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pituitaire, ce qui pourrait mener à des effets indésirables sur les paramètres du sperme, y compris sur la numération des spermatozoïdes (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Des cas d'atrophie des testicules, d'hypofertilité et d'infertilité ont été rapportés chez des hommes ayant abusé des stéroïdes androgéniques anabolisants.

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

- **Fonction sexuelle**

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

Le priapisme ou une stimulation sexuelle excessive peut se produire.

Une oligospermie peut survenir après une administration prolongée ou une dose excessive par rétro-inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) pituitaire (voir [10.2 Pharmacodynamie - Effets généraux des androgènes](#)).

- **Risque tératogène**

Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact de peau à peau avec les sites d'application d'ANDROGEL chez l'homme. La testostérone est tératogène et peut nuire au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

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

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

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

- Il faut vérifier périodiquement le taux d'hémoglobine et l'hématocrite afin de déceler toute polyglobulie;
- La fonction hépatique pour détecter toute hépatotoxicité associée à l'usage d'androgènes;

- Le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS), l'examen rectal digital, surtout si le patient présente peu à peu des difficultés à la miction ou un changement dans ses habitudes mictionnelles;
- Le bilan lipidique, le cholestérol total, le C-LDL, le C-HDL et les triglycérides;
- Les diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et la dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être adaptée en conséquence (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes et femmes qui allaitent :

ANDROGEL ne doit pas être utilisé chez les femmes, en raison du manque d'évaluation et du risque d'effets virilisants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Même si on ignore la quantité de testostérone transférée dans le lait maternel, ANDROGEL est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent en raison du risque d'effets indésirables graves auquel pourrait être exposé le nourrisson (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter tout contact de peau à peau avec des sites d'application d'ANDROGEL chez l'homme. La testostérone est tératogène et peut nuire au fœtus. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des anomalies fœtales. Si un site d'application d'ANDROGEL non lavé ou non couvert d'un vêtement ou si un vêtement exposé au médicament vient en contact direct avec la peau d'une femme enceinte ou qui allaite, celle-ci doit immédiatement laver au savon et à l'eau la région générale de sa peau qui est entrée en contact avec le médicament (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

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

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

7.1.4 Personnes âgées

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

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

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'hypertrophie de la prostate (11,9 %) a été l'effet indésirable le plus fréquemment observé à la posologie recommandée. Les effets indésirables les plus fréquemment observés incluaient également des changements dans les paramètres de laboratoires, y compris des élévations des taux de l'antigène prostatique spécifique (PSA), de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase, de testostérone, d'hémoglobine ou de l'hématocrite, de cholestérol, du rapport cholestérol/LDL, des triglycérides, du cholestérol HDL ou de la créatinine sérique. Une surveillance régulière pendant le traitement est donc recommandée (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'anxiété a également été fréquemment signalée.

Les réactions au site d'application (érythème, acné, peau sèche) ont été observées en tant qu'effets indésirables. Si le patient présente une réaction grave au site d'application, il faut réévaluer le traitement et l'arrêter, si nécessaire (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans un essai clinique comparatif, on a traité par ANDROGEL (testostérone) 154 patients pendant une période allant jusqu'à 6 mois (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Le tableau 1 présente les effets indésirables possiblement, probablement ou certainement liés à l'utilisation d'ANDROGEL et signalés par ≥ 1 % des patients. Les quatre effets indésirables les plus fréquents sont : acné (1 à 8 %), résultats anormaux des tests de laboratoire* (3 à 6 %), réactions au(x) site(s) d'application (3 à 5 %) et troubles prostatiques** (3 à 5 %).

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

Effets indésirables	<u>5 g</u> n = 77	<u>7,5 g</u> n = 40	<u>10 g</u> n = 78
Acné	1 %	3 %	8 %
Alopécie	1 %	0 %	1 %
Réactions au(x) site(s) d'application	5 %	3 %	4 %
Asthénie	0 %	3 %	1 %
Dépression	1 %	0 %	1 %
Labilité émotionnelle	0 %	3 %	3 %
Gynécomastie	1 %	0 %	3 %
Céphalée	4 %	3 %	0 %
Hypertension	3 %	0 %	3 %
Résultats anormaux des tests de laboratoire*	6 %	5 %	3 %
Baisse de la libido	0 %	3 %	1 %
Nervosité	0 %	3 %	1 %
Seins douloureux	1 %	3 %	1 %
Troubles prostatiques**	3 %	3 %	5 %
Troubles testiculaires***	3 %	0 %	0 %

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

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

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

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

Troubles endocriniens : Hirsutisme

Troubles généraux et liés à l'administration : Œdème périphérique

Troubles génito-urinaires : Altération de la fonction urinaire

Troubles du système nerveux : Étourdissements

Troubles psychiatriques : Anxiété, hostilité, amnésie

Troubles de l'appareil génital et affections mammaires : Troubles péniers

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : Sécheresse de la peau, altération de la couleur des cheveux, transpiration, paresthésie

Troubles vasculaires : Vasodilatation

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

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

Étude sur la sécurité à long terme

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

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

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

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

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

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

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

Au cours de la période initiale de 6 mois de l'étude, la variation moyenne des taux d'APS a affiché une augmentation statistiquement significative de 0,26 ng/mL. Les taux sériques d'APS ont donc, par la suite, été mesurés tous les 6 mois. Bien qu'aucune augmentation statistiquement significative du taux moyen d'APS n'ait été notée du 6^e mois jusqu'à la fin du 36^e mois de traitement par ANDROGEL parmi l'ensemble du groupe de 162 patients inscrits dans cette prolongation d'étude à long terme, on a observé une augmentation du taux sérique d'APS chez environ 18 % des sujets. Dans la prolongation d'étude à long terme, la variation globale moyenne des valeurs sériques de l'APS par rapport au début de l'étude a été de 0,11 ng/mL pour le groupe entier.

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

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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

Test de laboratoire	Critères des valeurs très basses et des valeurs très élevées obtenues lors des tests de laboratoire	Jour 90						Dernière visite							
		Valeurs très basses			Valeurs très élevées			Valeurs très basses				Very high values			
		Testos téronone en gel 50	Testos téronone en gel 100	Testos téronone en timbre	Testos téronone en gel 50	Testos téronone en gel 100	Testos téronone en timbre	Testos téronone en gel 50	Testos téronone en gel 75	Testos téronone en gel 100	Testos téronone en timbre	T-Gel 50	T-Gel 75	T-Gel 100	T-patch
CHIMIE															
Glucose	TB : <= 40; TÉ : >= 175	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Potassium (K)	TB : <= 3; TÉ : >= 6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Calcium (CA)	TB : <= 8,2; TÉ : >= 12	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Précipités phosphoreux inorganiques	TB : <= 1,7; TÉ : >= 9	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AST (SGOT)	TÉ : >= 2,6 LS N	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Triglycérides	TÉ : >= 450	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
HÉMATOLOGIE															
Nombre de globules blancs	TB : <2,5; TÉ : >16	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hémoglobine	TB : <9,4; TÉ : >18	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	3 (4%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
Hématocrite	TB : <37; TÉ : >56	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)

IMMUNOLOGIE															
Antigène prostatique spécifique	TÉ : >5,5	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Seuls les patients ayant obtenu des résultats aux épreuves de laboratoire répondant pour la première fois aux critères d'inquiétude clinique au jour 90 ou à la dernière visite sont inclus dans ce tableau. TB = Valeur de laboratoire très basse, TÉ = Valeur de laboratoire très élevée; LSN = Limite supérieure de la normale.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Exposition secondaire à la testostérone chez les enfants

Des cas d'exposition secondaire entraînant une virilisation chez les enfants ont été signalés dans le contexte de la surveillance postcommercialisation. Les signes et les symptômes de ces cas signalés ont compris l'hypertrophie du clitoris (avec intervention chirurgicale) ou du pénis, le développement prématuré de pilosité pubienne, l'augmentation des érections et de la libido, le comportement agressif et l'âge osseux avancé. Dans la plupart des cas ayant signalé un résultat, ces signes et symptômes ont régressé en l'absence d'exposition à la testostérone. Dans quelques cas, cependant, les organes génitaux hypertrophiés ne sont pas retournés entièrement à la taille normale selon l'âge, et l'âge osseux est demeuré légèrement plus élevé que l'âge chronologique. Dans certains cas, le contact cutané direct avec la zone d'application d'un homme utilisant un testostérone a été signalé. Dans au moins un des cas, la personne l'ayant signalé a considéré la possibilité d'une exposition secondaire par l'entremise d'articles tels un chandail ou d'autres tissus (serviettes et draps) ayant été en contact avec l'utilisateur de la testostérone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Tableau 4 : Réactions indésirables signalées depuis la commercialisation d'ANDROGEL et réactions connues du traitement standard à la testostérone :

Classification par système/organe selon la terminologie de MedDRA	Réaction indésirable au médicament
Troubles du système sanguin et lymphatique :	Polyglobulie (élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite), érythroïèse anormale et augmentation du nombre de globules rouges
Troubles cardiovasculaires :	Tachycardie, fibrillation auriculaire, hypertension, vasodilatation (bouffées de chaleur) et thromboembolie veineuse, incluant thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
Troubles endocriniens :	Croissance accélérée anormale Alopécie androgénétique, hirsutisme
Troubles gastro-intestinaux :	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, saignements gastro-intestinaux
Troubles généraux et liés au site d'administration :	Œdème, malaise, asthénie, fatigue, réaction au site d'application (p. ex., cheveux décolorés, peau sèche, brûlure, induration, éruption cutanée, dermatite, vésicule, érythème, paresthésie, prurit)
Troubles génito-urinaires :	Dysurie, hématurie, incontinence, irritabilité vésicale
Troubles hépatobiliaires :	Néoplasmes hépatiques, pélioïse hépatique
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique, réaction d'hypersensibilité
Investigations :	Gain de poids, fluctuation des taux de testostérone, réduction des taux de testostérone, anomalies de la fonction hépatique (p. ex., transaminases, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, bilirubine), anomalies lipidiques (hyperlipidémie, taux de triglycérides élevé, diminution du taux de lipoprotéines de haute densité)
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Augmentation de l'appétit, changements électrolytiques (azote, potassium, phosphore, sodium), baisse de l'excrétion urinaire de calcium, intolérance au glucose, cholestérol élevé
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Myalgie, arthralgie
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (kystes et polypes) :	Cancer de la prostate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
Troubles du système nerveux :	Insomnie, céphalées, étourdissements, apnée du sommeil, amnésie
Troubles psychiatriques :	Troubles de la personnalité, confusion, colère, agressivité, dépression, anxiété, baisse de la libido, trouble cognitif, labilité émotionnelle, nervosité

Troubles de l'appareil génital et affections mammaires :	Hypertrophie de la prostate (bénigne), élévation du taux d'antigène prostatique spécifique libre, atrophie testiculaire, épидидymite, oligospermie, priapisme, impuissance, puberté précoce, gynécomastie, mastodynie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Dyspnée
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Prurit, éruptions cutanées, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse, séborrhée, acné, alopecie

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

Le tableau 5 présente les réactions indésirables observées lors de l'utilisation après l'approbation de toutes les formulations de testostérone. Puisque les événements indésirables sont signalés à titre volontaire par un volume inconnu de patients, il n'est pas possible de confirmer leur fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité définitif avec l'exposition au médicament.

Les effets indésirables ont été classifiés selon leur fréquence en suivant la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$); fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données accessibles).

Tableau 5. Tableau des réactions indésirables selon le rapport des fréquences de la testostérone spontanée cumulative totale

	Calcul de la fréquence selon la fréquence de signalement des réactions indésirables spontanées cumulatives totales liées à la testostérone : 70 532				
	Rapport de fréquence des réactions indésirables au médicament – 01/01/1900 – 07/31/2023				
Catégorie de système, d'appareil ou d'organe du MedDRA	Réactions indésirables – termes privilégiés				
	Très fréquentes ($\geq 10\%$)	Fréquentes ($> 1/100$; $< 1/10$)	Peu fréquentes ($< 1/1\ 000$; $< 1/100$)	Rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rares ($< 1/10\ 000$)
Néoplasmes bénins, malins ou de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes)			Cancer de la prostate ¹		

Troubles du métabolisme et de la nutrition					Variation des taux d'électrolytes ²
Troubles mentaux		Anxiété	Baisse de la libido	Labilité émotionnelle	
Troubles du système nerveux			Paresthésie généralisée, céphalée		
Troubles vasculaires			Hypertension, bouffées de chaleur/vasomotrices du visage		
Troubles gastro-intestinaux			Nausées		
Troubles hépatobiliaires				Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique	Jaunisse
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés			Acné, prurit, alopecie, hirsutisme	Séborrhée	
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Crampes musculaires		
Troubles de l'appareil génital et affections mammaires			Gynécomastie ³ , anomalies de la prostate, prostatomégalie, trouble prostatique, anomalies du sperme et de la spermatogenèse	Priapisme, érections plus fréquentes, azoospermie	
Troubles de l'appareil génital et affections			Atrophie testiculaire		

mammaires (suite)					
Troubles généraux et liés au site d'administration		Réactions au site d'application	Œdème périphérique		
Examens diagnostiques			Hausse du taux d'antigène prostatique spécifique (APS), augmentation du nombre de globules rouges, gain de poids, augmentation du taux d'hématocrite et du taux d'hémoglobine, taux de lipides sanguins altérés	Réduction du cholestérol à lipoprotéines de haute densité	

1. Les données relatives au risque de cancer de la prostate tel qu'associé au traitement à la testostérone ne sont pas concluantes.
2. Rétention de sodium, de chlorure, de potassium, de calcium, de phosphate inorganique et d'eau
3. Peut se présenter et persister chez les patients traités pour l'hypogonadisme avec de la testostérone.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Insuline :

Chez les patients diabétiques, les effets métaboliques des androgènes peuvent réduire le taux de glucose sanguin et, par conséquent, le besoin d'insuline. Chez les patients atteints de diabète, une réduction de la dose des médicaments antidiabétiques peut être nécessaire.

Propranolol :

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

Corticostéroïdes :

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

Anticoagulants :

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire les concentrations de globuline fixant la thyroxine, entraînant une baisse des concentrations sériques totales de T_4 et une augmentation de la fixation de T_3 et T_4 sur une résine échangeuse d'ions. Les concentrations d'hormones thyroïdiennes libres demeurent par contre inchangées, et on n'a pas obtenu de preuves cliniques de dysfonction thyroïdienne.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ANDROGEL (testostérone) contient 1 % de testostérone et permet une libération transdermique continue de testostérone, principal androgène endogène circulant.

10.2 Pharmacodynamie

Testostérone et hypogonadisme

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

L'hypogonadisme masculin résulte d'une sécrétion insuffisante de testostérone et est caractérisé par de faibles concentrations sériques de testostérone. Les signes/symptômes liés à l'hypogonadisme

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

Effets généraux des androgènes

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

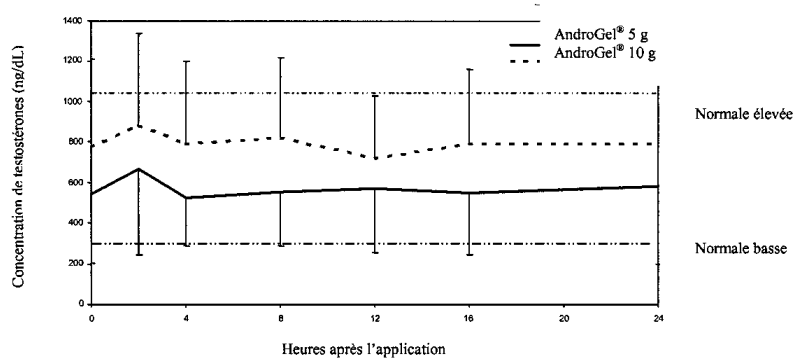
ANDROGEL est une formulation sous excipient aqueux à base d'alcool séchant rapidement lorsqu'il est appliqué sur la peau. La peau sert de réservoir libérant de façon continue la testostérone dans la circulation systémique. Lors d'une étude portant sur la posologie de 10 g (procurant 100 mg de testostérone),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

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

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

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

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



Distribution :

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

Métabolisme :

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

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

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

vers le noyau où il instaure une transcription et des changements cellulaires liés à l'action des androgènes. Dans les tissus reproducteurs, la DHT est ensuite métabolisée en 3- α et 3- β androstanédiol.

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

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

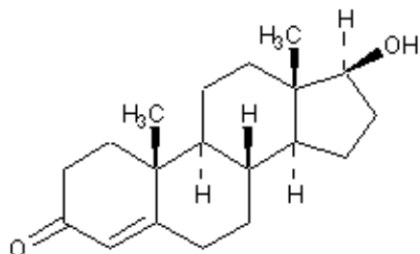
Substance pharmaceutique

Nom propre : testostérone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₉H₂₈O₂

Formule de structure :



Testosterone

Propriétés physicochimiques :

Poids moléculaire : 288,42

Description : Poudre cristalline de blanche à presque blanche

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

Numéro de registre CAS : 58-22-0

Point de fusion : 153°- 157 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'hypogonadisme chez l'homme

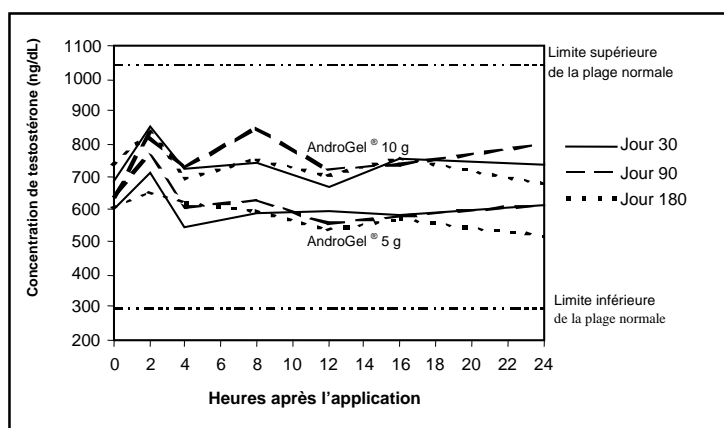
N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
UMD-99-017-FR	Étude à double insu, multicentrique, à dose multiple, à groupes parallèles, contrôlée	<p><u>Phase initiale de traitement (mois 1 à 3)</u> 50 mg de testostérone (5 g de testostérone en gel) par jour (à double insu)</p> <p>100 mg de testostérone (10 g de testostérone en gel) par jour (à double insu)</p> <p>5 mg de testostérone (2x2, 5 mg de testostérone non scrotale en timbre) par jour (en mode ouvert)</p> <p><u>Phase de prolongation du traitement (mois 4 à 6)</u> Seulement si les patients recevant le gel au jour 60 n'ont pas un taux sérique de testostérone compris entre 300 à 1 000 ng/dL : 75 mg de testostérone (7,5 g de testostérone en gel)</p> <p>Tous les autres : continuer de prendre le médicament à l'étude pendant les mois 4 à 6</p>	<p><u>Phase initiale :</u> 227 inscrits, 227 ayant complété l'étude</p> <p><u>Phase de prolongation :</u> 195 inscrits</p>	18 à 68 ans	Hommes

ANDROGEL a été évalué dans un essai à répartition aléatoire, multicentrique, comparatif avec agent actif et à groupes parallèles de 180 jours chez 227 hommes hypogonadiques (âge : 18 à 68 ans). L'étude a été menée en deux phases. Pendant la période initiale de traitement (jours 1 à 90), 73 patients ont été choisis de façon aléatoire pour un traitement par ANDROGEL à raison de 5 g par jour (pour conférer 50 mg de testostérone), 78 patients pour un traitement par ANDROGEL à raison de 10 g par jour (pour conférer 100 mg de testostérone), et 76 patients pour un traitement par un système transdermique (5 mg par jour) de testostérone non scrotale. L'étude a été menée à double insu en ce qui a trait à la posologie d'ANDROGEL, mais en mode ouvert pour le contrôle actif. Chez les patients répartis de façon aléatoire au départ pour recevoir le traitement par ANDROGEL et dont les taux sériques de testostérone en mono-échantillons étaient supérieurs ou inférieurs à la plage normale le 60^e jour, la dose a été ajustée à 7,5 g par jour (pour conférer 75 mg de testostérone) le 91^e jour. Au cours de la période prolongée de traitement (jours 91 à 180), 51 patients ont continué à utiliser ANDROGEL à raison de 5 g par jour, 52 patients ont continué à utiliser ANDROGEL à raison de 10 g par jour, 52 patients ont poursuivi le système de testostérone transdermique non scrotal (5 mg par jour) et 40 patients ont utilisé quotidiennement 7,5 g d'ANDROGEL. Une fois l'étude initiale terminée, 163 patients ont choisi de participer à une prolongation d'étude à long terme en mode ouvert et ainsi recevoir le traitement par ANDROGEL pour une période supplémentaire de 3 ans. Les patients ayant participé à l'essai original et à la prolongation d'étude à long terme ont reçu ANDROGEL pendant un maximum de 42 mois.

14.2 Résultats de l'étude

Les concentrations moyennes de pointe, résiduelles et moyennes de testostérone sérique dans la plage normale (10,3 - 36,2 nmol/L) ont été atteintes le premier jour de traitement aux posologies de 5 g et de 10 g. Chez les patients qui ont continué à utiliser 5 g et 10 g d'ANDROGEL, ces concentrations moyennes de testostérone ont été maintenues dans la plage normale pendant les 180 jours de l'étude. La Figure 2 résume les profils pharmacocinétiques de 24 heures de la testostérone administrée par ANDROGEL pour 30, 90 et 180 jours. Les concentrations de testostérone ont été maintenues tant que les patients ont continué d'appliquer adéquatement le traitement par ANDROGEL prescrit.

Figure 2. Concentration moyenne à l'état d'équilibre de testostérone chez les patients recevant une dose quotidienne d'ANDROGEL



Le tableau 7 résume les concentrations moyennes de testostérone le 180^e jour du traitement pour les patients recevant 5 g, 7,5 g ou 10 g d'ANDROGEL. La posologie de 7,5 g a donné lieu à des concentrations moyennes intermédiaires par rapport à celles des posologies de 5 g et 10 g d'ANDROGEL.

Tableau 7 : Concentrations moyennes sériques à l'état d'équilibre de testostérone (± écart type) pendant le traitement (jour 180) nmol/L

	5 g	7,5 g	10 g
	N = 44	N = 37	N = 48
C moy	19,3 ± 7,8	20,9 ± 10,7	24,7 ± 7,3
C max	28,8 ± 12,0	31,3 ± 16,3	37,6 ± 15,1
C min	12,9 ± 5,7	14,1 ± 7,6	16,8 ± 5,4

Des 129 hommes hypogonadiques qui ont reçu un ajustement posologique approprié d'ANDROGEL et pour lesquels on disposait de suffisamment de données pour l'analyse, 87 % ont atteint une concentration moyenne sérique de testostérone se situant dans la plage normale le 180^e jour du traitement.

Un essai ouvert, à répartition aléatoire, non comparatif avec placebo, à groupes parallèles et comparatif avec agent actif a montré qu'ANDROGEL (5 g par jour et 10 g par jour) a entraîné une augmentation statistiquement significative des taux sanguins de testostérone qui se sont maintenus dans la plage eugonadique jusqu'aux jours 30, 90 et 180. Le traitement de 90 jours a été associé à une augmentation de la masse totale maigre de l'organisme et à une diminution de la masse corporelle totale de graisse. La teneur minérale des os de la hanche et de la colonne vertébrale a augmenté du jour 1 au jour 180, chez les patients utilisant quotidiennement 10 g d'ANDROGEL. Ces changements se sont maintenus pendant les 180 jours du traitement et sur une période de 24 mois. Les patients traités pendant une période maximale de 24 mois avec 5 g, 7,5 g ou 10 g d'ANDROGEL ont présenté une amélioration soutenue de la teneur minérale des os de la colonne vertébrale et de la hanche.

Les évaluations subjectives par les patients ayant répondu à un questionnaire non validé ont indiqué que le traitement par ANDROGEL (5 g par jour et 10 g par jour) pendant 90 jours était associé à une amélioration perçue de certains symptômes hypogonadiques (mesurée par la motivation sexuelle, l'activité sexuelle et le plaisir de l'activité sexuelle, l'érection du pénis, l'humeur et la fatigue) comparativement au score de départ.

Les concentrations de DHT ont augmenté parallèlement aux concentrations de testostérone qu'ont procurées les doses d'ANDROGEL de 5 g par jour et de 10 g par jour, mais le ratio DHT/T est demeuré dans la plage normale, indiquant une meilleure disponibilité du principal androgène physiologiquement actif. Les concentrations sériques d'œstradiol (E₂) ont augmenté considérablement dans les 30 jours suivant le début du traitement à la dose de 5 g par jour ou de 10 g par jour d'ANDROGEL et sont demeurées élevées pendant toute la période de traitement, mais sont restées dans la plage normale chez les hommes eugonadiques.

Les concentrations sériques de SHBG ont diminué très légèrement (1 à 11 %) pendant le traitement par ANDROGEL.

On a observé des diminutions des concentrations moyennes de FSH et de LH chez tous les patients exposés à ANDROGEL, mais les réductions de la gonadotrophine étaient plus prononcées chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypergonadotrophique.

Les concentrations sériques de LH et de FSH ont chuté en fonction de la dose et du temps pendant le traitement par ANDROGEL. Le taux d'observance était de plus de 93 % et 96 % chez les sujets recevant 5 g par jour et 10 g par jour d'ANDROGEL, respectivement, du jour 1 au jour 90, et est demeuré à ce niveau du jour 91 au jour 180.

Risque de phototoxicité :

Le risque de phototoxicité d'ANDROGEL a été évalué lors d'une étude en double insu comportant l'application d'une dose unique du produit chez 27 sujets présentant un type de peau photosensible. La dose érythémateuse minimale (DÉM) de photosensibilité aux rayons ultraviolets a été déterminée chez chaque sujet. L'application sur 24 (+1) heures de deux timbres cutanés contenant les substances à l'essai (placebo en gel, testostérone ou témoin négatif) a été faite le 1^{er} jour sur des zones cutanées n'ayant jamais été exposées à ces substances. Le 2^e jour, chacun des sujets a été exposé à la lumière ultraviolette à raison de cinq périodes d'exposition, chacune de celles-ci étant prolongée de 25 % par rapport à la précédente. Les évaluations cutanées ont été faites les jours 2 à 5. L'exposition aux ultraviolets des sites d'application de la substance à l'essai et de la substance témoin n'a pas donné lieu à une inflammation accrue par rapport aux sites non exposés aux ultraviolets, ce qui indique l'absence d'un effet phototoxique.

Risque de transfert de testostérone à la partenaire :

Dans un essai clinique entre des hommes suivant un traitement par ANDROGEL et leurs partenaires féminines non traitées, on a évalué le risque de transfert dermique de testostérone dans le cadre de l'utilisation d'ANDROGEL. De 2 à 12 heures après l'application d'ANDROGEL (10 g) chez les sujets masculins, les couples (N = 38 couples) faisaient une séance quotidienne de 15 minutes de contacts vigoureux de peau à peau afin que les partenaires féminines soient exposées au maximum aux sites d'application d'ANDROGEL. Dans ces conditions d'étude, on a constaté chez toutes les partenaires féminines non protégées une concentration sérique de testostérone de deux fois supérieure à la valeur de base au jour 7, lorsque les femmes ont été exposées 2 heures et moins, 6 heures ou 12 heures après l'application par l'homme. Lorsque les sites d'application étaient couverts par une chemise, le transfert de testostérone de l'homme à la femme était nul.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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

On a administré par voie intramusculaire du propionate de testostérone dans de l'huile de sésame à des chiens et à des chiennes (âgés d'environ deux ans) adultes (2 de chaque sexe) pendant six mois à la dose de 11 mg/kg.

Les animaux ont reçu deux injections par semaine pendant six mois. Au cours des quatre premières semaines d'administration de la posologie, on a observé chez les chiens une augmentation du poids corporel, ainsi qu'une diminution du volume urinaire et de l'excrétion urinaire d'azote, de sodium, de potassium et de phosphore. De plus, l'urine contenait du glucose et des protéines. Tout au long de l'étude, le cholestérol et les phospholipides sériques ont diminué d'environ 60 % comparativement aux concentrations avant le dosage. À la nécropsie, on a observé des changements au niveau des reins (épaississement de la capsule glomérulaire et dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires).

Cancérogénicité :

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

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

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

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

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

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

Génotoxicité :

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

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

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

Pour préciser l'effet de l'administration de testostérone sur la fertilité, on a traité des rats adultes mâles (6 par groupe) à la testostérone en capsules par implant sous-cutané pendant 90 jours. Les implants ont été rapportés selon leur dimension, plutôt que la dose, et faisaient 0,5, 1, 2, 3, 4 et 8 cm de longueur. Chaque mâle a été apparié pour accouplement avec quatre femelles sur une période de deux semaines. Le poids des tissus accessoires sexuels a augmenté à la dose la plus forte, tandis que le poids des testicules a diminué aux trois doses les plus élevées, pour lesquelles on dénote également la plus forte diminution aux spermogrammes. C'est dans le groupe des implants de 4 cm qu'on a observé la plus forte diminution du spermogramme (15 % du groupe témoin). Toutefois, le traitement à la testostérone n'a eu que peu d'effets sur le comportement d'accouplement, tel qu'évalué par le

nombre de pénétrations. Les femelles qui se sont accouplées avec des mâles traités à des doses de 3 à 4 cm portaient des traces de sperme, mais le nombre de gestations dans ce groupe était considérablement moindre. Les mères qui ont eu des portées n'étaient pas différentes par le nombre de fœtus, le poids fœtal, les pertes post-implantation ou les malformations, pas plus qu'il n'y avait de différence dans la répartition des sexes chez les nouveau-nés. Il semble qu'un spermogramme moins favorable peut quand même donner lieu à une gestation, mais que les rates porteuses de sperme ne devenaient pas nécessairement gravides. De plus, aucun effet de la testostérone n'a été observé chez les petits des femelles qui se sont accouplées avec des mâles traités.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ANDROGEL®

testostérone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ANDROGEL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ANDROGEL**.

Mises en garde et précautions importantes

Risque d'exposition secondaire à la testostérone : vous pouvez transférer **ANDROGEL** à une autre personne par contact cutané avec la zone où vous l'avez appliqué.

- Vous devez suivre attentivement les instructions sur l'utilisation d'ANDROGEL afin de réduire les risques de le transférer à une autre personne (voir **Comment utiliser ANDROGEL**).
- Si un enfant entre en contact cutané avec une zone d'application d'ANDROGEL qui n'a pas été lavée ou recouverte, ou avec des vêtements ou tissus (comme des draps ou des serviettes) ayant été en contact avec le produit, il faut immédiatement laver la peau exposée à l'eau et au savon.
- Des signes de puberté (développement sexuel imprévu) ont été signalés chez les enfants exposés au gel de testostérone. Il peut s'agir, entre autres, d'une augmentation inhabituelle de la taille du pénis ou du clitoris, de la pousse de poils sur le visage ou le corps, d'érections plus fréquentes, d'un comportement agressif, de la mue de la voix ou d'une croissance accélérée.
- Si vous observez l'un ou l'autre de ces changements chez un enfant qui pourrait avoir été en contact avec ANDROGEL, parlez-en immédiatement à un professionnel de la santé.

Pour quoi ANDROGEL est-il utilisé?

- ANDROGEL est utilisé chez les hommes adultes dans le cadre d'un traitement de remplacement de la testostérone, lorsque l'organisme ne produit pas suffisamment de testostérone. Le terme médical pour désigner cette affection est l'hypogonadisme. Votre professionnel de la santé confirmera ce diagnostic en mesurant à deux reprises votre taux de testostérone dans le sang.

Comment ANDROGEL agit-il?

ANDROGEL contient l'ingrédient médicamenteux testostérone. Il libère le médicament dans la circulation sanguine après avoir été appliqué sur votre peau. Cela aide votre organisme à atteindre un taux normal de testostérone.

Quels sont les ingrédients dans ANDROGEL?

Ingrédients médicinaux : testostérone

Ingrédients non médicinaux : alcool, carbopol 980, eau purifiée, hydroxyde de sodium et myristate d'isopropyle.

ANDROGEL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Gel; 1 % de testostérone.

Ne prenez pas ANDROGEL si :

- Si vous avez une allergie à la testostérone, qui peut être synthétisée à partir du soya, ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'ANDROGEL (voir « [Quels sont les ingrédients dans ANDROGEL?](#) »).
- Si vous souffrez d'un cancer de la prostate ou du sein confirmé ou soupçonné.

ANDROGEL **NE** doit **PAS** être utilisé par les femmes.

- Chez les femmes, une exposition à la testostérone peut entraîner une modification de la distribution de la pilosité corporelle, une augmentation importante de l'acné, des changements du cycle menstruel et des signes de développement de caractéristiques masculines.
- Les femmes enceintes et qui allaitent sont particulièrement à risque et doivent éviter le contact cutané aux sites d'application d'ANDROGEL chez un homme. La testostérone peut être nocive pour l'enfant à naître ou qu'elles allaitent. L'exposition à la testostérone pendant la grossesse a été associée à des déficiences de naissance. Si votre partenaire devient enceinte ou qu'elle allaite, vous devez suivre attentivement les instructions d'utilisation afin d'éviter le transfert d'ANDROGEL (voir [Comment prendre ANDROGEL](#)).
- Si une femme entre en contact cutané avec une zone d'application d'ANDROGEL qui n'a pas été lavée ou recouverte, ou avec des vêtements ou tissus (comme des draps ou des serviettes) ayant été en contact avec le produit, il faut immédiatement laver la peau exposée à l'eau et au savon.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ANDROGEL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de problèmes de prostate, y compris des difficultés à uriner causées par un grossissement de la prostate;
- vous avez un cancer des os;
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous souffrez de pression artérielle élevée (hypertension)
- vous êtes épileptique ou avez des antécédents de convulsions
- vous avez des antécédents de migraines
- vous êtes diabétique
- vous avez des problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), ou des facteurs de risque d'apnée du sommeil comme l'obésité ou des troubles pulmonaires
- vous avez des problèmes cardiaques ou vasculaires, ou des antécédents de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'insuffisance cardiaque
- vous avez un trouble de la coagulation sanguine, avez déjà eu un caillot sanguin ou présentez des facteurs de risque de formation de caillots sanguins :
 - tabagisme
 - obésité

- cancer
- immobilisation (p. ex. maladie prolongée ou convalescence après une chirurgie)
- antécédents familiaux de caillots dans un bras, une jambe, un poumon ou d'autres organes
- vous avez plus de 65 ans. Vous pourriez courir un risque accru d'effets indésirables urinaires ou de développer une hypertrophie de la prostate ou un cancer de la prostate

Autres mises en garde à connaître :

ANDROGEL n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Surveillance et analyses de sang :

- Votre professionnel de la santé vérifiera votre taux de testostérone dans le sang avant que vous ne commenciez à utiliser ANDROGEL. Il continuera de le vérifier régulièrement pendant votre traitement afin de s'assurer que vous prenez la bonne dose.
- ANDROGEL peut fausser les résultats de certaines analyses de sang. Cela inclut des modifications du nombre de globules rouges, du taux d'APS (antigène prostatique spécifique), des paramètres de la fonction hépatique et du profil lipidique. Votre professionnel de la santé décidera du moment où ces analyses doivent être effectuées et en interprétera les résultats.
- Votre professionnel de la santé peut aussi surveiller l'état de votre prostate à l'aide du toucher rectal.

Fertilité : ANDROGEL peut nuire à votre fertilité en affectant vos testicules et votre sperme. Il peut vous rendre incapable d'avoir un enfant.

- ANDROGEL peut entraîner une atrophie testiculaire, soit une réduction de la taille des testicules.
- ANDROGEL peut perturber la production de spermatozoïdes, entraîner une diminution du nombre de spermatozoïdes ou l'arrêt de leur production.
- ANDROGEL ne doit pas être utilisé pour traiter la dysfonction sexuelle ni l'infertilité masculine.

Abus de médicaments et dépendance

ANDROGEL contient de la testostérone qui est une substance contrôlée. Vous ne devez pas utiliser ANDROGEL dans le but d'améliorer votre composition corporelle (c'est-à-dire perdre du poids et augmenter votre masse musculaire) ou vos performances sportives, car cela pourrait entraîner de graves problèmes de santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

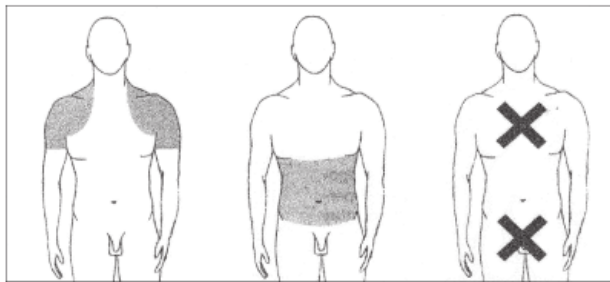
Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ANDROGEL :

- l'insuline et d'autres médicaments utilisés pour traiter le diabète
- les corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'inflammation et supprimer la réaction du système immunitaire
- le propranolol, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et d'autres problèmes cardiaques
- les anticoagulants, comme la warfarine, utilisés pour fluidifier le sang et prévenir la formation de caillots

- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit de santé naturel utilisé pour traiter la dépression

Comment prendre ANDROGEL :

- 1. Appliquer ANDROGEL au même moment de la journée chaque jour (de préférence le matin).**
Appliquez la bonne quantité de gel prescrite, chaque matin, selon les directives de votre professionnel de la santé. Compte tenu de vos besoins particuliers, il se peut que votre professionnel de la santé ajuste la quantité d'ANDROGEL nécessaire. Suivez toujours scrupuleusement les recommandations de votre professionnel de la santé. Vous devez appliquer le gel vous-même afin d'éviter que d'autres personnes n'entrent en contact avec celui-ci.
- 2. Assurez-vous que votre peau est bien sèche avant d'appliquer ANDROGEL.** Si vous prenez un bain ou une douche le matin, appliquez ANDROGEL *après* votre bain ou douche, une fois que votre peau est bien sèche.
- 3. Appliquez ANDROGEL uniquement sur l'abdomen (au niveau de l'estomac), les épaules et/ou le haut des bras, comme l'illustre le diagramme qui suit.**



- Selon un mouvement circulaire, frictionnez pendant quelques secondes pour faire pénétrer le gel. L'application d'ANDROGEL uniquement sur les régions illustrées veillera à ce que votre organisme absorbe la bonne quantité de testostérone. ANDROGEL peut être appliqué, chaque jour, sur les mêmes régions du corps. Il n'est pas nécessaire d'alterner les sites d'application.
 - **N'appliquez jamais ANDROGEL sur vos organes génitaux (pénis et scrotum) ou sur une zone de peau lésée.**
 - Appliquez ANDROGEL uniquement sur une surface de peau saine et normale. ANDROGEL contient de l'alcool, ce qui peut provoquer une sensation de brûlure s'il est appliqué sur une peau abîmée. Évitez les plaies ouvertes ou vives, les brûlures de la peau dues à une exposition excessive au soleil, ou les irritations.
- 4. Lavez-vous les mains immédiatement après l'application.**
 - Il est important de vous laver les mains à l'eau et au savon tout de suite après l'application, afin de réduire le risque de toute transmission d'ANDROGEL de vos mains à d'autres personnes.
 - **En cas de contact d'ANDROGEL avec les yeux, rincez-les immédiatement à l'eau tiède propre afin d'éliminer toute trace d'ANDROGEL.** Consultez un médecin si un inconfort persiste.

- Si vous prévoyez avoir contact cutané direct avec une autre personne après avoir appliqué ANDROGEL, vous devez attendre **au moins une heure**. Après ce délai, vous devez laver les sites d'application du gel avec de l'eau et du savon avant d'avoir un tel contact. Cela permettra de réduire le risque de transfert d'ANDROGEL à l'autre personne.

5. Laissez sécher ANDROGEL pendant quelques minutes avant de vous vêtir.

- Ceci permettra d'éviter que le gel ne soit absorbé dans vos vêtements ou essuyé de votre peau et d'assurer que votre corps reçoive la quantité adéquate de testostérone dont il a besoin.
- Une fois que le gel est sec, couvrez le site d'application avec un vêtement propre. Vous pouvez éviter tout transfert d'ANDROGEL à une autre personne en couvrant le ou les site(s) d'application d'une chemise à manches longues (en coton/polyester).
- **Laissez le gel sécher complètement avant de fumer ou de vous approcher d'une flamme nue.** ANDROGEL contient de l'alcool, une substance inflammable.
- **Attendez une heure avant de prendre une douche ou de faire de la natation.** Pour vous assurer qu'ANDROGEL est complètement absorbé par votre organisme, vous devez normalement attendre une heure après l'application avant de prendre une douche ou de faire de la natation.

6. Il est important que vous lisiez et suiviez le mode d'emploi qui suit sur l'utilisation appropriée d'ANDROGEL :

- Consultez la Section A si vous utilisez la pompe ANDROGEL
- Consultez la Section B si vous utilisez ANDROGEL en sachets

Section A : Utilisation de la pompe ANDROGEL

i. Amorçage de la pompe :

Avant d'utiliser une nouvelle pompe pour la première fois, vous devez l'amorcer pour en chasser l'air. Il peut être nécessaire d'effectuer jusqu'à cinq actionnements complets de la pompe pour en chasser tout l'air et avant que le gel ne commence à gicler. Vous devez vous défaire de la quantité de gel obtenue lors des deux premiers actionnements productifs de la pompe, soit en vous rinçant à fond la main sous l'eau du robinet ou en jetant ce gel dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres de votre foyer, notamment les femmes enceintes ou qui allaitent, et les enfants.

ii. Détermination du nombre d'enfoncements complets (actionnements de la pompe) requis pour chaque dose :

Chaque actionnement complet de la pompe libère 1,25 g d'ANDROGEL. Veuillez consulter le tableau ci-après pour déterminer le nombre d'actionnements complets de la pompe qui correspond à la dose quotidienne que votre professionnel de la santé vous a prescrite :

Dose quotidienne prescrite	Nombre d'actionnements complets de la pompe
5 g	4
7,5 g	6

10 g	8
-------------	----------

iii. Nombre de jours de traitement par pompe (une fois la pompe amorcée) :

La pompe ANDROGEL contient suffisamment de gel pour permettre l'amorçage de la pompe et l'application d'un nombre déterminé de doses précises. Veuillez consulter le tableau ci-après pour déterminer le nombre de jours de traitement que permet chaque pompe en fonction de la dose quotidienne qui vous a été prescrite. Par la suite, jetez la pompe.

Dose quotidienne prescrite	Nombre de jours de traitement par pompe (après amorçage)
5 g	15
7,5 g	10
10 g	7,5

iv. Application d'ANDROGEL sur la peau :

Actionnez complètement la pompe le nombre de fois nécessaires qui correspond à la dose quotidienne que votre professionnel de la santé vous a prescrite. Faites gicler le gel directement dans la paume d'une main, puis effectuez-en l'application sur les sites d'application souhaitables; à votre choix, vous pouvez appliquer directement sur le(s) site(s) d'application souhaité(s) la quantité que libère chaque actionnement jusqu'à concurrence de votre dose quotidienne, ou encore, faire gicler toute la quantité correspondant à votre dose quotidienne et l'appliquer. On peut aussi appliquer le produit directement sur les sites d'application. L'application faite directement sur les sites peut éviter la perte de médicament susceptible de se produire lorsque vous le transférez de la paume de la main sur les sites d'application.

Section B : Utilisation d'ANDROGEL en sachets

i. Ouverture du sachet :

Pour ouvrir un sachet d'aluminium d'ANDROGEL, repliez la partie supérieure du sachet et déchirez-la délicatement.

ii. Application d'ANDROGEL sur la peau :

- Comprimez délicatement le sachet, du bas vers le haut, pour en extraire le gel.
- Videz la moitié (1/2) du contenu du sachet puis appliquez en une mince couche sur les zones du corps illustrées dans le diagramme susmentionné « **Comment prendre Androgel** ». Selon un mouvement circulaire, frictionnez pendant quelques secondes pour faire pénétrer le gel. Une fois que vous avez appliqué la première moitié du gel contenu dans le sachet, videz le reste du sachet et procédez de la même manière. Jetez le sachet vide dans les ordures ménagères, mais d'une façon sécuritaire, pour prévenir l'application ou l'ingestion accidentelle du gel par d'autres membres de votre foyer, notamment les femmes enceintes ou qui allaitent, et les enfants.

- Une fois le sachet ouvert, il faut en extraire tout le contenu et l'appliquer immédiatement sur la peau.

Dose habituelle :

La posologie initiale recommandée pour ANDROGEL est de 5 g (pour générer 50 mg de testostérone). Cette dose peut être administrée de l'une des façons suivantes :

- 4 actionnements de la pompe ou
- deux sachets de 25 mg ou
- un sachet de 50 mg

Surdosage :

Si vous utilisez plus d'ANDROGEL que la dose qui vous a été recommandée (surdose), lavez à l'eau et au savon la surface cutanée où vous avez appliqué ANDROGEL et consultez votre professionnel de la santé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez utilisé trop d'ANDROGEL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional ou le numéro gratuit de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

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

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament et qu'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souvenez. Cependant, s'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Revenez ensuite à la posologie régulière. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ANDROGEL?

Les effets secondaires peuvent inclure :

- irritation cutanée ou rougeur ou éruption cutanée au(x) site(s) d'application;
- changement de la fréquence des érections;
- atrophie testiculaire (réduction de la taille des testicules);
- changement de la libido;
- bouffées de chaleur;
- sueurs;
- perte de cheveux, calvitie;
- pellicules;
- acné;
- peau sèche, prurit;

- troubles du sommeil (insomnie);
- apnée du sommeil (difficulté à respirer pendant le sommeil);
- fatigue;
- maux de tête;
- étourdissements;
- prise de poids;
- diarrhée, nausées;
- crampes musculaires;
- engourdissements ou picotements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Dépression (tristesse persistante) : difficultés à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit ou du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, isolement social (évitement des situations sociales, de la famille ou des activités entre amis), diminution de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide		√	
Gynécomastie (augmentation du volume des seins, d'un seul ou des deux côtés) : augmentation du volume mammaire, douleur ou sensibilité, enflure		√	
Hypertension (pression artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou sensation de pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres ou de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		√	
Troubles de l'humeur : changements d'humeur, anxiété, agressivité, hostilité, irritabilité, nervosité	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Accident vasculaire cérébral (AVC) : engourdissement ou faiblesse soudaine d'un bras, d'une jambe ou du visage, surtout si cela concerne un seul côté du corps; confusion soudaine; difficulté à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre et de coordination; étourdissements; céphalée sévère et soudaine sans cause connue			√
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur oppressante ou serrante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, sueurs, indigestion, anxiété, sensation de malaise, rythme cardiaque irrégulier			√
Œdème périphérique (gonflement des jambes ou des mains, causé par une rétention de liquide) : jambes ou mains gonflées ou bouffies, sensation de lourdeur, douleur ou raideur			√
Priapisme : érection prolongée (durant plus de 4 heures) et douloureuse du pénis			√
Problèmes hépatiques : nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux (ictère), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de l'abdomen, urine foncée, selles pâles, fatigue inhabituelle			√
INCONNU			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Anomalies de la prostate (y compris hypertrophie bénigne de la prostate [HBP] et cancer de la prostate) : hypertrophie de la prostate, changement dans la fréquence de la miction, miction goutte à goutte, douleur lors de la miction, difficulté à uriner, faible jet urinaire, difficulté à commencer à uriner, écoulement de petites quantités d'urine, incapacité à uriner, mictions nocturnes abondantes, incontinence urinaire		√	
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans les poumons) : douleur thoracique pouvant s'aggraver lors de respirations profondes, toux, crachats de sang ou de mucus teinté de sang, essoufflement			√
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans une veine profonde de la jambe ou du bras) : enflure, douleur, sensation de chaleur au toucher au niveau du bras ou de la jambe, et rougeur possible		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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 ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) 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.

Entreposage :

Conserver ANDROGEL (gel de testostérone) à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

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

Pour en savoir davantage au sujet de ANDROGEL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.viatris.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par BGP Pharma ULC

Date d'autorisation : 2025, 08, 01.

* Marque déposée d'Abbott Laboratories, États-Unis, utilisée sous licence par BGP Pharma ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6