

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Testarzon 20 mg/g gel transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme de gel contient 20 mg de testostérone. Une seule action sur la pompe délivre 1,15 g (1,25 ml) de gel, équivalant à 23 mg de testostérone.

Excipient à effet notoire : Un gramme de gel contient 0,2 g de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel transdermique.

Gel homogène, translucide à légèrement opalescent.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme chez les hommes adultes quand le déficit en testostérone a été confirmé par des caractéristiques cliniques et des tests biochimiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes

La dose initiale recommandée de Testarzon est de 23 mg de testostérone une fois par jour (soit 1 action sur la pompe). Pour garantir un dosage correct, le taux sérique de testostérone doit être mesuré régulièrement et la dose doit être titrée pour préserver le taux sérique de testostérone eugonadique (voir rubrique 4.4).

Le taux sérique de testostérone doit être mesuré 2 à 4 heures après l'administration environ 14 jours et 35 jours après le début du traitement ou après l'ajustement de la dose. Si le taux sérique de testostérone est inférieur à 17,3 nmol/l (500 ng/dl), la dose quotidienne de Testarzon peut être augmentée d'une seule action sur la pompe. Si le taux sérique de testostérone dépasse 36,4 nmol/l (1050 ng/dl), la dose quotidienne de Testarzon peut être réduite d'une seule action sur la pompe.

La titration de la dose s'appuiera sur le taux sérique de testostérone et sur la présence de signes cliniques et de symptômes liés à un déficit en testostérone.

Sujets âgés

Dose identique que pour les adultes. Cependant, il devrait être pris en compte que le taux physiologique de testostérone diminue avec l'âge (voir rubrique 4.4).

Dose maximale recommandée

La dose maximale recommandée est de 69 mg de testostérone par jour, équivalant à trois actions sur la pompe.

Patients souffrant d'une insuffisance rénale et hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour démontrer l'efficacité et la sécurité de ce médicament chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, le traitement substitutif par testostérone doit être instauré avec précaution chez ces patients (voir rubrique 4.4). Après un traitement par Testarzon, le taux de testostérone est similaire chez des sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée et chez des sujets ayant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.2).

Femmes

Testarzon n'est pas indiqué chez la femme.

Population pédiatrique

Testarzon n'est pas indiqué chez l'enfant. Aucune évaluation clinique n'a été réalisée chez l'homme de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Voie transdermique.

Testarzon est un gel qui doit être appliqué sur la partie supérieure du bras et sur l'épaule à l'aide de l'applicateur. Il faut indiquer aux patients de ne pas appliquer Testarzon avec les doigts ou les mains.

Amorçage d'une nouvelle pompe

Pour garantir un dosage correct, il faut indiquer aux patients d'amorcer chaque nouvelle pompe avant la première utilisation en enfonçant complètement la tête de la pompe au-dessus d'un mouchoir en papier jusqu'à ce que du gel apparaisse. Éliminez le gel initial sur la pompe. Jetez ensuite soigneusement le mouchoir en papier utilisé.

Application

Testarzon doit être appliqué une fois par jour, environ au même moment de la journée, de préférence le matin, sur une peau propre, sèche et intacte de la partie supérieure du bras et de l'épaule à l'aide de l'applicateur. Une quantité inférieure de testostérone sera délivrée si Testarzon est appliqué sur l'abdomen ou la cuisse. Il n'est donc pas recommandé de changer de site d'application (voir rubrique 5.2).

Pour appliquer le gel après avoir enlevé le capuchon de l'applicateur, la tête de la pompe doit être complètement enfoncée au-dessus de la tête de l'applicateur. Il faut indiquer aux patients de n'effectuer qu'une seule action sur la pompe à la fois sur l'applicateur. L'applicateur doit être utilisé pour étaler le gel uniformément sur la surface maximale de la partie supérieure d'un seul bras et d'une seule épaule en s'assurant de ne pas mettre de gel sur les mains. Si plus d'une action sur la pompe est requise pour atteindre la dose quotidienne, l'opération sera répétée sur la partie supérieure de l'autre bras et sur l'autre épaule.

Dose

23 mg
(enfoncer la pompe
une fois)

46 mg
(enfoncer la pompe
deux fois)

Mode d'application

Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur la partie supérieure du bras et sur l'épaule.

Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur la partie supérieure du bras et sur l'épaule.

Répétez l'opération pour appliquer la deuxième dose d'une action sur la pompe sur la partie supérieure de l'autre bras et sur l'autre épaule.

Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur la partie supérieure du bras et sur l'épaule.

69 mg
(enfoncer la pompe
trois fois)

Répétez l'opération pour appliquer la deuxième dose d'une action sur la pompe sur la partie supérieure de l'autre bras et sur l'autre épaule.

Répétez l'opération à nouveau pour appliquer la troisième dose d'une action sur la pompe sur la partie supérieure du bras initial et sur l'épaule initiale.

Nettoyage de l'applicateur

Après l'utilisation, l'applicateur doit être nettoyé avec un mouchoir et le capuchon de protection doit être remis sur la tête de l'applicateur. Le mouchoir en papier utilisé doit être jeté soigneusement et le produit doit être conservé en sécurité hors de la portée des enfants.

Après l'application

Si le gel est entré en contact avec les mains pendant l'application, il faut instruire les patients de se laver les mains à l'eau et au savon immédiatement après l'application de Testarzon.

Il faut conseiller aux patients de laisser complètement sécher le site d'application avant de s'habiller.

Il faut conseiller aux patients de respecter un délai d'au moins 2 heures avant de se doucher, de nager ou de se baigner pour éviter une réduction de l'absorption de testostérone (voir rubrique 4.4).

Portez des vêtements recouvrant le site d'application tout le temps pour éviter un transfert accidentel à d'autres personnes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, au propylène glycol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Carcinome du sein ou de la prostate, connue ou suspectée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Testarzon ne doit être utilisé que si un hypogonadisme masculin a été démontré et que tout autre étiologie, responsable des symptômes, a été exclue avant de démarrer le traitement. Le déficit de testostérone doit être clairement démontré par des caractéristiques cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile ...) et confirmé par deux mesures séparées du taux sanguin de testostérone avant l'instauration d'un traitement substitutif par testostérone, incluant un traitement par Testarzon.

Avant d'instaurer le traitement substitutif par testostérone, tous les patients doivent subir un examen approfondi afin d'exclure tout risque d'un cancer de la prostate préexistant.

Une surveillance attentive et régulière de la glande prostatique et des seins devra être conduite selon les méthodes recommandées (toucher rectal et mesurer l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sérum) au moins une fois par an chez les patients recevant un traitement par testostérone et deux fois par an chez les patients âgés et les patients à risque (portant des facteurs de risque cliniques ou familiaux).

Le taux de testostérone doit être surveillé avant le début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. Les cliniciens doivent ajuster la posologie à chaque patient, afin de s'assurer que le taux eugonadique de testostérone est maintenu. Certains signes cliniques (irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes) peuvent indiquer une androgénisation trop intense, ce qui nécessite une adaptation posologique.

Les androgènes peuvent accélérer la progression d'un cancer de la prostate infraclinique et d'une hypertrophie bénigne de la prostate.

Testarzon doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée), à cause de métastases osseuses. Une surveillance régulière du taux sérique de calcium est recommandée chez ces patients.

Testarzon n'est pas un traitement de la stérilité masculine ou de l'impuissance.

L'expérience disponible concernant la sécurité et l'efficacité de Testarzon utilisé chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs de référence de testostérone en fonction de l'âge. Cependant, la diminution du taux sérique physiologique de testostérone avec l'âge doit être prise en compte.

La testostérone peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Par conséquent, Testarzon doit être utilisé avec précaution chez les hommes présentant une hypertension.

Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou d'une cardiopathie ischémique, le traitement par testostérone pourrait entraîner des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu immédiatement.

Troubles de la coagulation :

La testostérone doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de thrombophilie ou présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV) car des cas d'événements thromboemboliques ont été rapportés chez ces patients sous traitement par testostérone lors d'études et de suivis post-commercialisation (par exemple, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose oculaire). Chez les patients atteints de thrombophilie, des cas de TEV ont été rapportés même sous traitement anticoagulant. Par conséquent, la poursuite du traitement par la testostérone après un premier événement thrombotique doit être évaluée attentivement. En cas de poursuite du traitement, d'autres mesures doivent être prises afin de réduire au maximum le risque de TEV.

La testostérone doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique, d'épilepsie et de migraine car ces affections pourraient s'aggraver.

Il existe des rapports publiés d'un risque accru d'apnée du sommeil chez les hommes hypogonadiques lors de traitement par les esters de testostérone, en particulier chez les sujets présentant des facteurs de risque tels qu'une obésité ou une maladie respiratoire chronique.

Si le patient développe une réaction sévère au site d'application, le traitement devra être reconsidéré et interrompu si nécessaire.

Chez les patients recevant une thérapie androgénique au long cours, les paramètres de laboratoire suivants doivent aussi être surveillés régulièrement : hémoglobine et hématocrite, tests hépatiques et profil lipidique.

Testarzon ne doit pas être utilisé chez la femme en raison de possibles effets virilisants.

Étant donné que le fait de se laver après l'application de Testarzon diminue le taux de testostérone, il faut conseiller aux patients de respecter un délai d'au moins 2 heures entre l'application de Testarzon et la prise d'un bain ou d'une douche. L'absorption de testostérone peut être réduite si le patient se lave dans les 2 heures suivant l'application du gel.

Testarzon contient du propylène glycol, ce qui peut causer une irritation cutanée.

TESTAVAN 20 mg/g, gel transdermique contient de l'éthanol. Ce médicament contient 538.70 mg d'alcool (éthanol), dans chaque dose de 1.15 g, ce qui équivaut à 468.40 mg/g (46.84 % v/v). Cela peut provoquer une sensation de brûlure sur la peau endommagée.

Les produits à base d'alcool incluant Testarzon sont inflammables. Par conséquent, évitez le feu, les flammes ou de fumer jusqu'à ce que le gel ait séché.

Risque de transfert

Si aucune précaution n'est prise, un transfert du gel de testostérone à d'autres personnes peut se produire lors d'un contact cutané étroit. En cas de contact répété (androgénisation accidentelle), ce transfert peut induire une élévation du taux sérique de testostérone et de possibles effets indésirables (par exemple, augmentation de la pilosité au niveau du visage et/ou du corps, acné, mue de la voix, cycle menstruel irrégulier).

Le médecin devra informer le patient soigneusement sur le risque de transfert de testostérone et sur les instructions de sécurité (voir ci-dessous). Testarzon ne peut pas être prescrit aux patients présentant un risque élevé de non-observance des instructions de sécurité (par exemple, alcoolisme sévère, abuse de drogue, affections psychiatriques sévères).

Le port des vêtements recouvrant le site d'application ou la prise d'une douche préalablement au contact permet d'éviter ce transfert.

En conséquence, les précautions suivantes sont recommandées :

Pour le patient :

- Utiliser l'applicateur pour une application sans contact avec les mains, afin de réduire le risque d'exposition secondaire à la testostérone.
- Si le gel est entré en contact avec les mains pendant l'opération d'application, se laver soigneusement les mains au savon et à l'eau après l'application du gel.
- Recouvrir le site d'application avec un vêtement dès que le gel a séché.
- Prendre une douche préalablement à toute situation où un contact cutané avec une autre personne est prévisible.

Pour les personnes non traitées par Testarzon :

- En cas de contact avec un site d'application non lavée ou non recouverte d'un vêtement, laver dès que possible, au savon et à l'eau, la zone cutanée sur laquelle le transfert de testostérone a pu se produire.
- Rapporter l'apparition de signes d'androgénisation tels que de l'acné ou une modification du système pileux.

Pour améliorer la sécurité de sa partenaire, il faudra conseiller au patient de porter par exemple un T-shirt recouvrant le site d'application pendant la durée du contact ou de prendre une douche avant d'avoir des rapports sexuels.

En outre, il est recommandé de porter un T-shirt recouvrant le site d'application pendant les durées de contact avec les enfants, afin d'éviter le risque de contamination de la peau des enfants.

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les sites d'application de Testarzon. En cas de grossesse de sa partenaire, le patient devra être d'autant plus vigilant quant aux précautions d'emploi (voir rubrique 4.6).

Il faut prévenir les patients de minimiser l'utilisation de lotion corporelle et de produits solaires sur le site d'application, au moment et juste après l'application du gel Testarzon.

Interactions avec les tests de laboratoire : Les androgènes peuvent diminuer le taux de globuline liant la thyroxine, entraînant un taux sérique plus faible de la thyroxine totale (T_4) et un captage sur résine plus élevé de la triiodothyronine (T_3) et de la T_4 . Le taux d'hormone thyroïdienne libre reste inchangé et il n'y a aucune manifestation clinique d'un dysfonctionnement thyroïdien.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque les androgènes sont utilisés en même temps que des anticoagulants, les effets anticoagulants peuvent augmenter. Les patients recevant des anticoagulants oraux nécessitent une surveillance étroite

de l'INR (*International Normalized Ratio*), en particulier au début ou à l'arrêt du traitement par les androgènes.

L'administration concomitante de testostérone et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou de corticostéroïdes peut augmenter le risque d'apparition d'œdèmes. Par conséquent, ces médicaments devront être administrés avec prudence, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque, rénale ou hépatique.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez les patients traités par les androgènes et ayant obtenu un taux plasmatique de testostérone normal suivant le traitement substitutif.

Aucune étude d'interaction avec des lotions corporelles et des produits solaires n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Testarzon est destiné à être utilisé uniquement par les hommes.

Testarzon n'a fait l'objet d'aucun essai clinique en vue d'évaluer la fertilité masculine. La spermatogénèse peut être supprimée de façon réversible par Testarzon (voir rubrique 5.3).

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact cutané avec les sites d'application de Testarzon (voir rubrique 4.4).

Si la peau non lavée ou non recouverte où Testarzon a été appliqué, entre quand même en contact direct avec la peau d'une femme enceinte, toute la zone de contact chez la femme doit être lavée immédiatement au savon et à l'eau.

La testostérone peut induire des effets virilisants sur le fœtus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Testarzon n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des essais cliniques de phase 2 et phase 3 durant jusqu'à 9 mois ont été des réactions au site d'application (4%), incluant : rash, érythème, prurit, dermatite, sécheresse et irritation cutanée. La plupart de ces effets indésirables était de sévérité légère à modérée.

b. Tableau résumant les effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans des essais cliniques de phase 2 et phase 3 avec Testarzon sont énoncés dans le tableau ci-dessous. Tous les effets indésirables rapportés avec un lien suspecté sont répertoriés par classe et selon la fréquence suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Effets indésirables liés à Testarzon et rapportés lors des essais cliniques dans plus d'un cas (n = 379)

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) |
|---|---|--|
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | réaction au site d'application (incluant rash, érythème, prurit, dermatite, sécheresse et irritation cutanée) | |

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) |
|--|---|--|
| Investigations | triglycérides sanguins augmentés/hypertriglycéridémie, PSA augmenté, hémocrite augmenté | hémoglobine augmentée |
| Affections vasculaires | hypertension | |
| Affections du système nerveux | | maux de tête |

Sur base de la littérature et de rapports spontanés avec les gels de testostérone, d'autres effets indésirables connus sont inclus dans le tableau ci-dessous :

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Effets indésirables – terme préféré |
|---|--|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | polyglobulie, anémie |
| Affections psychiatriques | insomnie, dépression, anxiété, agression, nervosité, hostilité |
| Affections du système nerveux | maux de tête, étourdissements, paresthésie |
| Affections vasculaires | bouffées de chaleur (vasodilatation), thrombose veineuse profonde |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | dyspnée, apnée du sommeil |
| Affections gastro-intestinales | nausée |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | diverses réactions cutanées peuvent apparaître, incluant acné, séborrhée et calvitie (alopécie), sécrétion de sueur, hypertrichose |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | douleur musculo-squelettique, crampes musculaires |
| Affections du rein et des voies urinaires | perturbation de la miction, obstruction des voies urinaires |
| Affections des organes de reproduction et du sein | gynécomastie, érection augmentée, trouble testiculaire, oligospermie, hyperplasie bénigne de la prostate, modifications de la libido (une thérapie incluant de hautes doses de préparations à base de testostérone perturbe ou limite souvent la spermatogenèse de façon réversible, avec une diminution de la taille des testicules; dans des rares cas, un traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme peut entraîner des érections prolongées et douloureuses (priapisme), anomalies de la prostate et cancer de la prostate*) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | asthénie, malaise, réaction au site d'application Une haute dose ou une administration prolongée de testostérone augmente occasionnellement la fréquence de rétention de fluide et d'œdème; des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître. |
| Investigations | prise de poids, PSA élevé, hémocrite augmenté, numération des globules rouges augmentée ou hémoglobine augmentée |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | modifications de l'équilibre électrolytique (rétention de sodium, de chlorure, de potassium, de calcium, de phosphate inorganique et de liquide) en cas de dose élevée et/ou de traitement prolongé |
| Affections hépatobiliaires | ictère et tests hépatiques anormaux |

* Les données sur le risque de cancer de la prostate lié à un traitement par testostérone sont peu concluantes.

En raison de l'alcool présent dans le produit, des applications fréquentes sur la peau peuvent causer de l'irritation et de la sécheresse cutanée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance

Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou

site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex

Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de Testarzon n'a été signalé lors des essais cliniques.

Symptômes

Des signes cliniques tels que de l'irritabilité, de la nervosité, de la prise de poids, des érections prolongées ou fréquentes peuvent indiquer une androgénisation. Par conséquent, le taux sérique de testostérone doit être mesuré.

Traitement

Le traitement d'un surdosage consiste en un arrêt de Testarzon, associé à des soins symptomatiques et de soutien appropriés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : androgènes, code ATC : G03B A03.

La testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), des androgènes endogènes, sont responsables de la croissance normale et du développement des organes génitaux mâles, et du maintien des caractères sexuels secondaires. Ces effets comprennent la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum, le développement de la pilosité de type mâle au niveau du visage, de la poitrine, des aisselles et du pubis, l'élargissement du larynx, l'épaississement des cordes vocales, et les modifications de la musculature du corps et de la distribution des graisses.

Une sécrétion insuffisante de testostérone suite à une insuffisance testiculaire, à une pathologie hypophysaire, à un déficit en hormone de libération des gonadotrophines ou à un déficit en hormone de libération des hormones lutéinisantes conduit à un hypogonadisme masculin et à un faible taux sérique de testostérone. Les symptômes associés à un faible taux de testostérone sont une diminution de l'appétit sexuel s'accompagnant ou non d'impuissance, de la fatigue, la perte de la masse musculaire, une dépression de l'humeur et une régression des caractères sexuels secondaires. Le rétablissement du taux de testostérone jusqu'à atteindre les valeurs de référence peut conduire après un certain temps à une augmentation de la masse musculaire, à une amélioration de l'humeur, à une augmentation de l'appétit sexuel et de la libido et à une amélioration des fonctions sexuelles, y compris les prestations sexuelles et le nombre d'érections spontanées.

Lors de l'administration exogène de testostérone à des hommes en bonne santé, il se peut que la sécrétion endogène de testostérone diminue suite à l'inhibition rétroactive de l'hormone lutéinisante (LH) hypophysaire. En cas de doses élevées d'androgènes exogènes, la spermatogenèse peut également être supprimée suite à l'inhibition de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) hypophysaire.

L'administration d'androgènes induit une rétention de sodium, d'azote, de potassium et de phosphore ainsi qu'une diminution de l'excrétion urinaire de calcium. Il a été rapporté que les androgènes augmentent l'anabolisme protéique et qu'ils diminuent le catabolisme protéique. L'équilibre azoté ne s'améliore qu'en cas d'ingestion suffisante de calories et de protéines. Il a été rapporté que les androgènes stimulent la synthèse des globules rouges suite à une augmentation de la production d'érythropoïétine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Testarzon délivre des quantités physiologiques de testostérone pour atteindre un niveau de testostérone en circulation semblable au niveau normal chez des hommes en bonne santé (c.-à-d. 300 – 1050 ng/dl). Testarzon a été évalué lors d'une étude clinique de phase 3 multicentrique, ouverte et de 120 jours (étude 000127) auprès de 159 hommes hypogonadiques âgés de 18 à 75 ans (moyenne d'âge : 54,1 ans). Les sujets étaient blancs (77%), noirs (20%), asiatiques (2%) et multiraciaux (1%). Pendant l'étude de phase 3, au terme d'une période de traitement de 90 jours durant laquelle la dose de Testarzon pouvait être titrée par rapport au taux de testostérone total, 76,1% des hommes présentaient un taux de testostérone moyen, sur une période de 24 heures (C_{ave}), qui se trouvait dans la tranche eugonadique (300 – 1050 ng/dl).

Le profil du taux de testostérone moyen au jour 90 est présenté dans la figure 1, tandis que les paramètres pharmacocinétiques pour le taux de testostérone total au jour 90 sont résumés pour chaque dose de Testarzon dans le tableau 1.

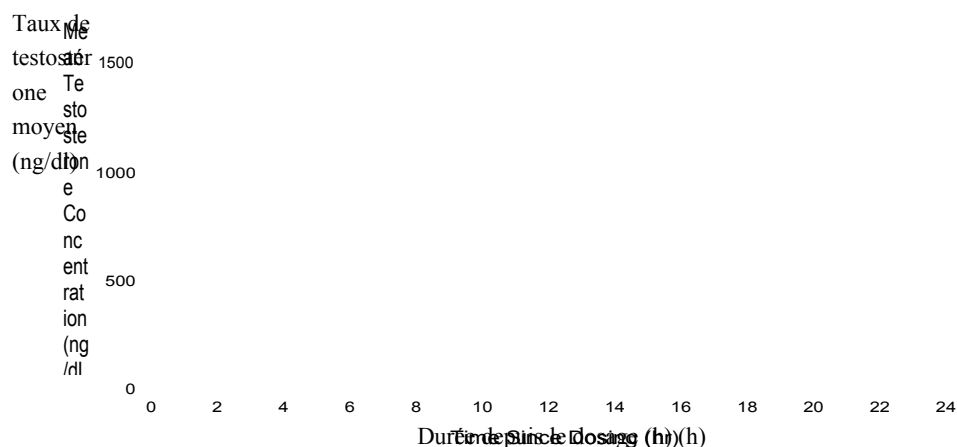


Figure 1 : Taux sérique de testostérone moyen \pm SD au jour 90 après la titration de la dose de Testarzon

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques pour le taux de testostérone total au jour 90 après la titration, étude 000127, ensemble d'analyse intégral

| Dose de Testarzon au jour 90 | n | C _{min} | C _{ave} | C _{max} | T _{max} |
|------------------------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
| | | (ng/dl) Moyenne ± SD | (ng/dl) Moyenne ± SD | (ng/dl) Moyenne ± SD | (h) Médiane |
| 23 mg | 5 | 191 ± 49 | 368 ± 121 | 721 ± 254 | 4,02 |
| 46 mg | 45 | 277 ± 140 | 506 ± 207 | 1228 ± 640 | 2,02 |
| 69 mg | 89 | 229 ± 82 | 438 ± 164 | 1099 ± 595 | 2,08 |

C_{min} : concentration minimale

C_{ave} : concentration moyenne sur une période de 24 heures

C_{max} : concentration maximale

T_{max} : temps auquel la concentration maximale est atteinte

SD : déviation standard

Absorption

Testarzon est utilisé pour la libération transdermique de testostérone, la T_{max} médiane étant d'environ 2 à 4 heures après le dosage. Le taux de testostérone total revient à des valeurs précédant le dosage environ 12 heures après l'application et aucune accumulation ne survient après une application quotidienne pendant 10 jours. Une application sur la partie supérieure du bras et sur l'épaule donne lieu à un taux sérique de testostérone plus élevé par rapport à une application sur l'abdomen ou la partie intérieure de la cuisse. La C_{max} moyenne était de 926, de 451 et de 519 ng/dl respectivement, et la C_{ave} moyenne était de 557, de 372 et de 395 ng/dl respectivement.

Les résultats de l'étude de phase 2 montrent que le taux de testostérone total a augmenté avec l'augmentation de la dose après l'application quotidienne de 23, 46 et 69 mg de Testarzon.

Distribution

Dans le sérum, la testostérone circulante se lie principalement à la globuline de fixation de l'hormone sexuelle (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) et à l'albumine. La fraction de testostérone liée à l'albumine se sépare facilement de l'albumine et serait la fraction biologiquement active. La fraction liée à SHBG n'est pas considérée comme biologiquement active. Environ 40% de la testostérone plasmatique sont liés à SHBG, 2% restent non liés (libres), le reste étant lié à l'albumine et aux autres protéines.

Biotransformation

Selon des rapports dans la littérature, le temps de demi-vie de la testostérone est très variable, de 10 à 100 minutes.

La testostérone est métabolisée via deux voies différentes aboutissant à plusieurs 17-cétostéroïdes. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone (DHT).

Élimination

Environ 90% de la testostérone administrée par voie intramusculaire sont excrétés dans les urines sous forme de conjugués acides glucuroniques et de conjugués acides sulfuriques de la testostérone et des métabolites de celle-ci. Environ 6% par dose sont éliminés par voie fécale, principalement sous forme non conjuguée.

Effet de la douche

La prise d'une douche 1 heure et 2 heures après l'application de Testarzon a fait baisser la C_{ave} respectivement de 19,2% et de 14,3% par rapport aux sujets qui ne se sont pas douchés après l'application de Testarzon. La prise d'une douche 6 heures après l'application de Testarzon n'a pas fait baisser la C_{ave}.

Fonction rénale

La C_{ave} et la C_{max} de testostérone étaient similaires chez les sujets ayant une fonction rénale normale et chez les sujets ayant une insuffisance rénale légère et modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant les sujets ayant une insuffisance rénale sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucun effet autre que ceux pouvant être expliqués par le profil hormonal de Testarzon n'a été mis en évidence lors des études de toxicologie.

Des études de fertilité sur des rongeurs et des primates ont démontré qu'un traitement par testostérone pouvait altérer la fertilité masculine en supprimant la spermatogénèse dans une mesure liée à la dose.

La testostérone s'est révélée non mutagène in vitro selon le modèle des mutations réverses (test d'Ames) ou une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois. Chez les animaux de laboratoire, il est apparu un lien entre le traitement par les androgènes et certains cancers. Des données chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate après un traitement par testostérone.

Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. L'existence d'une corrélation entre ces données et le risque effectif pour l'homme n'a pas été établie.

Évaluation du risque environnemental

Des études d'évaluation du risque environnemental ont montré que Testarzon peut présenter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 6.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Éthanol (96%)
Eau, purifiée
Propylène glycol (E 1520)
Diéthylène glycol monoéthyl éther
Carbomère 980
Trolamine
Édétate disodique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Testarzon est présenté dans un récipient multidose consistant en une pompe doseuse avec une poche de feuille stratifiée contenue dans une bouteille, fourni avec ou sans un applicateur muni d'un capuchon hygiénique. Les pompes doseuses sans bouchons applicateurs seront équipées d'un couvercle supplémentaire sur le dessus de la pompe. La pompe est en polypropylène, en éthylène-propylène-diène monomère et en acier inoxydable. La poche est en polyéthylène/polytéréphtalate d'éthylène/aluminium/polyéthylène stratifié et est comprise dans une bouteille rigide en polypropylène.

Le produit est disponible en emballages avec un seul ou trois (3 x 1) récipients multidoses. Chaque pompe contient 85,5 g de gel Testarzon et peut délivrer 56 doses précises.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

The Simple Pharma Company Limited, Ground Floor, 71 Lower Baggot Street, Dublin D02 P593, Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE526613

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

08/03/2018/15.02.2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 04/2023

Date d'approbation : 08/2023