

# ANDROGEL® 16,2 mg/g

## testostérone



### FORMES/PRÉSENTATIONS

Gel à 16,2 mg/g (transparent ou légèrement opalescent, incolore) : Récipient multidose, avec pompe doseuse (délivrant au minimum 60 doses), boîte unitaire.

### COMPOSITION

Testostérone ..... p dose 20,25 mg  
Excipients : carbomère 980, myristate d'isopropyle, éthanol à 96 %, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

### DC INDICATIONS

AndroGel 16,2 mg/g, gel est indiqué chez l'adulte comme traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

### DC POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Utilisation transdermique.

#### POSOLOGIE :

##### Adulte et sujet âgé :

La posologie recommandée est de deux pressions sur la pompe (soit 40,5 mg de testostérone) appliquées une fois par jour, environ à la même heure, de préférence le matin. La dose quotidienne sera adaptée par le médecin en fonction de la réponse clinique ou biologique de chaque patient, sans dépasser quatre pressions sur la pompe, soit 81 mg de testostérone par jour. L'ajustement de la posologie devra être effectué par paliers d'une pression sur la pompe. La dose doit être déterminée sur la base des concentrations sanguines matinales en testostérone avant l'administration. L'état d'équilibre des concentrations sanguines de testostérone est atteint environ à partir du 2<sup>e</sup> jour du traitement par AndroGel 16,2 mg/g, gel. L'adaptation de la posologie se fait en fonction de la testostéronémie, mesurée le matin avant l'application du produit, une fois l'état d'équilibre atteint. Les concentrations sanguines en testostérone doivent être évaluées périodiquement. La posologie peut être diminuée si la testostéronémie dépasse le niveau souhaité. Si la concentration est faible, la posologie peut être augmentée par étapes sans dépasser 81 mg de testostérone (quatre pressions sur la pompe).

Le traitement doit être arrêté si la testostéronémie dépasse constamment la plage normale à la dose quotidienne la plus faible de 20,25 mg (1,25 g de gel, soit une pression sur la pompe) ou si une testostéronémie normale n'est pas obtenue avec la dose la plus élevée de 81 mg (5 g de gel, soit quatre pressions sur la pompe).

##### **Patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère :**

Veillez consulter la rubrique Mises en garde/Précautions d'emploi.

##### **Population pédiatrique :**

La sécurité et l'efficacité d'AndroGel 16,2 mg/g, gel chez les garçons de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### MODE D'ADMINISTRATION :

L'application doit être faite par le patient lui-même, sur une peau propre, sèche et saine, sur les épaules, et les bras.

- Avant d'obtenir une première dose complète, il est nécessaire d'amorcer la pompe du réservoir. Pour ce faire, le réservoir étant en position verticale, appuyer lentement et complètement sur le piston à trois reprises. Éliminer le gel issu des trois premières pressions en toute sécurité. L'amorçage de la pompe est uniquement nécessaire avant la première dose.

- Après l'amorçage, appuyer complètement sur le piston pour délivrer 1,25 g d'AndroGel 16,2 mg/g, gel dans la paume de la main et appliquer le gel sur les épaules et les bras. Le gel doit être étalé simplement en couche mince sur la peau. Il n'est pas nécessaire de frotter la peau. Laisser sécher le gel au moins 3 à 5 minutes avant de s'habiller.

- Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application et couvrir le(s) site(s) d'application avec un vêtement après que le gel a séché.

- Laver soigneusement le site d'application à l'eau et au savon avant tout contact du site d'application avec la peau d'une autre personne. Pour plus d'informations sur le lavage après l'administration, cf Mises en garde/Précautions d'emploi (sous-rubrique Transfert possible de testostérone).

Ne pas appliquer le gel sur les organes génitaux, la quantité importante d'alcool dans le gel pouvant entraîner une irritation locale.

### DC CONTRE-INDICATIONS

AndroGel 16,2 mg/g, gel est contre-indiqué :

- en cas de cancer de la prostate ou de carcinome mammaire, suspecté ou confirmé ;
- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

### DC MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

AndroGel 16,2 mg/g, gel ne doit être utilisé que si un hypogonadisme (hypo- ou hypergonadotrophique) a été démontré et si les autres étiologies, pouvant être à l'origine de la symptomatologie, ont été exclues avant de démarrer le traitement. L'insuffisance en testostérone doit être clairement démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile, etc.) et confirmée par 2 dosages séparés de la testostéronémie. Actuellement, il n'existe pas de consensus quant aux valeurs normales de la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, il devrait être pris en compte que les valeurs physiologiques de la testostéronémie diminuent avec l'âge.

En raison de la variabilité des résultats entre les différents laboratoires, tous les dosages doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné.

AndroGel 16,2 mg/g, gel n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine ou de l'impuissance.

Avant d'instaurer un traitement à base de testostérone, les patients doivent subir impérativement un examen approfondi afin d'écartier tout risque de cancer de la prostate préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins devra être conduite selon les méthodes recommandées (toucher rectal et dosage du PSA - antigène spécifique de la prostate) au moins une fois par an chez tout patient suivant un traitement par la testostérone et deux fois par an chez les sujets âgés et les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux).

Les androgènes peuvent accélérer l'évolution d'un cancer de la prostate infraclinique ou d'une hyperplasie bénigne de la prostate.

AndroGel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un cancer avec un risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée), liée à des métastases osseuses.

ses. Il est recommandé d'assurer un suivi régulier de la calcémie chez ces patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de pathologies cardiaques ischémiques, le traitement par la 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. De plus, un traitement diurétique pourra s'avérer nécessaire.

AndroGel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique.

La testostérone peut entraîner une élévation de la pression artérielle. Par conséquent AndroGel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les hommes présentant une hypertension.

Les taux de testostérone doivent être contrôlés 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 les taux de testostérone sont maintenus à un niveau eugonadique.

Chez les patients suivant un traitement androgénique au long cours, outre les dosages biologiques de la testostéronémie, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine, hématoците (pour détecter une polyglobulie), fonction hépatique et bilan lipidique.

L'expérience disponible concernant l'innocuité et l'efficacité d'AndroGel 16,2 mg/g, gel 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 la testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, la diminution des valeurs physiologiques de la testostéronémie avec l'âge doit être prise en compte.

AndroGel 16,2 mg/g, gel doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et de migraine car leur état pourrait être aggravé.

Il a été rapporté dans la littérature des risques d'augmentation d'apnée du sommeil lors de traitement par les esters de testostérone chez les sujets traités pour hypogonadisme, en particulier chez les sujets à risques présentant une obésité ou une pathologie respiratoire chronique.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut être observée chez les patients traités par androgènes et peut nécessiter une diminution de la posologie des antidiabétiques.

Certains signes cliniques de type : irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner d'une androgénisation trop intense et nécessitent une adaptation posologique.

En cas de réaction sévère au niveau du site d'application, le traitement doit être reconsidéré et arrêté si nécessaire.

Avec des doses importantes d'androgènes exogènes, la spermatogenèse peut être supprimée par rétroaction de l'hormone folliculo-stimulante hypophysaire (FSH), ce qui peut potentiellement conduire à des effets indésirables sur les paramètres séminaux dont la numération des spermatozoïdes.

Une gynécomastie peut parfois se développer et persister chez les patients traités par androgènes pour hypogonadisme.

AndroGel 16,2 mg/g, gel ne doit pas être utilisé chez la femme en raison de possibles effets virilisants.

L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif (testostérone) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

#### **Risque de transfert accidentel de testostérone :**

Si aucune précaution n'est prise, un transfert de testostérone à une autre personne peut se produire à tout moment après l'administration lors d'un contact cutané étroit avec la zone d'application du gel, induisant une augmentation du taux de testostérone et, en cas de contact répété (androgénisation accidentelle), de possibles effets indésirables (par exemple, augmentation de la pilosité sur le visage et/ou le corps, mue de la voix, irrégularités du cycle menstruel chez la femme, puberté prématurée et développement des organes génitaux chez l'enfant). Si une virilisation se produit, le traitement par la testostérone doit

être rapidement arrêté jusqu'à ce que la cause de cette dernière ait été identifiée.

Le médecin devra informer le patient sur ce risque de transfert de testostérone et sur les précautions d'utilisation (voir ci-dessous). AndroGel 16,2 mg/g, gel ne devra pas être prescrit chez les patients présentant un risque majeur de non-observation des précautions d'utilisation (par exemple, dans les cas d'alcoolisme sévère, d'usage de drogues, de troubles psychiatriques sévères).

Le risque possible de transfert est considérablement réduit (mais pas éliminé) par le port d'un vêtement (comme une chemise à manches) couvrant la zone d'application. La majorité de la testostérone résiduelle est éliminée de la surface cutanée par un lavage à l'eau et au savon avant le contact.

En conséquence, les précautions suivantes sont recommandées :

*Pour le patient :*

- Se laver les mains à l'eau et au savon après l'application du gel.

- Recouvrir la zone d'application avec un vêtement (comme une chemise à manches) après que le gel a séché.

- Prendre une douche et laver soigneusement le(s) site(s) d'application à l'eau et au savon afin d'éliminer tous les résidus de testostérone préalablement à toute circonstance où un tel contact est prévu.

*Pour les personnes non traitées par AndroGel 16,2 mg/g :*

- En cas de contact avec la zone d'application non lavée ou non recouverte d'un vêtement, laver dès que possible, à l'eau et au savon, la surface cutanée sur laquelle un transfert de testostérone a pu se produire.

- Signaler l'apparition de signes d'androgénisation tels que l'acné ou la modification du système pileux.

D'après les études d'absorption *in vivo* de la testostérone effectuées avec AndroGel 16,2 mg/g, il apparaît préférable que les patients respectent un délai d'au moins 2 heures entre l'application du gel et la prise d'un bain ou d'une douche. Cependant, un bain ou une douche pris occasionnellement entre 2 et 6 heures après l'application du gel ne devrait pas influencer de façon notable l'effet du traitement. Pour améliorer la sécurité de sa partenaire, le patient doit être informé, par exemple, de laver la zone d'application à l'eau et au savon avant un rapport sexuel ou, si ce n'est pas possible, de porter un vêtement, comme un T-shirt, couvrant le site d'application pendant la durée de contact. En outre, il est recommandé de porter des vêtements couvrant le site d'application (comme une chemise à manches) pendant les durées de contact avec les enfants afin de réduire le risque de contamination de la peau des enfants.

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les sites d'application d'AndroGel 16,2 mg/g, gel. En cas de grossesse de sa partenaire, le patient devra être d'autant plus vigilant quant aux précautions d'utilisation décrites ci-dessus (cf également Fertilité/Grossesse/Allaitement).

#### **DC INTERACTIONS**

En raison des modifications de l'effet anticoagulant (augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral par modification de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation et inhibition compétitive au niveau des liaisons aux protéines plasmatiques), un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et du rapport international normalisé (INR) est recommandé. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent une surveillance attentive particulièrement au début ou à l'arrêt du traitement par androgènes.

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

**Interaction avec les analyses de laboratoire :** les androgènes peuvent diminuer les taux de globuline fixant la thyroxine (TBG), entraînant une réduction des concentrations sériques de T<sub>4</sub> et une augmentation du captage sur résine de la T<sub>3</sub> et de la T<sub>4</sub>. Néanmoins, les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent inchangés et sans manifestation clinique d'insuffisance thyroïdienne.

Des modifications de la sensibilité à l'insuline, de la tolérance au glucose, du contrôle glycémique, de la glycémie et du

taux d'hémoglobine ont été rapportées avec les androgènes. Chez les patients diabétiques, une réduction des médicaments antidiabétiques devra peut-être être envisagée.

L'application d'un écran solaire ou d'une lotion ne réduit pas l'efficacité du médicament.

Un lavage 2 heures après l'application n'a pas d'effet significatif sur les concentrations sanguines de testostérone.

#### **DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT**

Androgel 16,2 mg/g, gel est destiné exclusivement aux hommes.

Androgel 16,2 mg/g, gel n'est pas indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, en raison des effets potentiellement virilisants pour le fœtus.

Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec les sites d'application d'Androgel 16,2 mg/g, gel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). En cas de contact, laver avec de l'eau et du savon dès que possible.

**La spermatogenèse peut être supprimée de façon réversible par Androgel 16,2 mg/g, gel.**

#### **DC CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES**

Androgel 16,2 mg/g, gel n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **DC EFFETS INDÉSIRABLES**

À la posologie recommandée, les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Androgel 16,2 mg/g, gel ont été des troubles psychiatriques et des réactions cutanées au site d'application.

Le tableau ci-dessous indique les réactions indésirables signalées au cours de la période de 182 jours en double insu d'un essai clinique de Phase III d'Androgel 16,2 mg/g, gel et plus fréquemment dans le groupe traité par Androgel 16,2 mg/g, gel (n = 234) que dans le groupe traité par placebo (n = 40).

Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et rare ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ).

Tableau 1 : Fréquence des réactions indésirables de l'étude de Phase III menée sur Androgel 16,2 mg/g, gel

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Termes préférés
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent	Symptômes émotionnels* (sautes d'humeur, troubles affectifs, colère, agressivité, impatience, insomnie, rêves anormaux, augmentation de la libido)
<i>Affections vasculaires</i>	
Rare	Hypertension maligne, bouffées vasomotrices, phlébite
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Rare	Diarrhée, distension abdominale, douleurs buccales
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Réactions cutanées* (acné, alopecie, sécheresse de la peau, lésions cutanées, dermatite de contact, modifications de la couleur des cheveux, éruption cutanée, hypersensibilité, prurit au niveau du site d'application)
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Rare	Gynécomastie, troubles au niveau des mamelons, douleurs testiculaires, érections accrues
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Rare	Cedème qui prend le godet
<i>Investigations</i>	
Fréquent	PSA accru, augmentation de l'hématocrite ou de l'hémoglobine

\* Événements regroupés.

En raison de la présence d'alcool dans ce médicament, des applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant la période post-autorisation de mise sur le marché d'Androgel 16,2 mg/g, gel. Comme ces effets indésirables sont rapportés sur une base volontaire depuis une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir une relation causale claire avec l'exposition au médicament.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés spontanément avec Androgel 16,2 mg/g, gel

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Effets indésirables Termes préférés
Affections hématologiques et du système lymphatique	Polyglobulie, anémie
Affections psychiatriques	Insomnie, dépression, anxiété, agressivité
Affections du système nerveux	Maux de tête, vertiges, paresthésie
Affections vasculaires	Vasodilatation (bouffées de chaleur), thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction au site d'application, acné, alopecie, sudation, hypertrichose
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculo-squelettiques
Affections du rein et des voies urinaires	Difficultés à la miction
Affections des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, troubles testiculaires, grossissement de la prostate, oligospermie, hyperplasie bénigne de la prostate
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, œdème, malaise
Investigations	Prise de poids, PSA accru, hématocrite ou hémoglobine élevés

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant la période post-autorisation de mise sur le marché des produits contenant de la testostérone.

Tableau 3 : Effets indésirables avec les produits contenant de la testostérone

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
Fréquence	Effets indésirables/Termes préférés
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Hématocrite accru, numération érythrocytaire accrue, hémoglobine accrue

#### **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **DC SURDOSAGE**

Un seul cas de surdosage aigu en testostérone, consécutif à une injection, a été rapporté dans la littérature. Il s'agissait d'un cas d'accident vasculaire cérébral chez un patient présentant une concentration plasmatique en testostérone élevée, de 114 ng/ml (395 nmol/l). Il est tout à fait improbable que le traitement par voie transdermique puisse entraîner de telles concentrations plasmatiques de testostérone. Le traitement d'un surdosage consiste en un arrêt d'Androgel 16,2 mg/g, gel associé à des soins symptomatiques appropriés.

## **[PP] PHARMACODYNAMIE**

Classe pharmacothérapeutique : Androgènes, code ATC : G03BA03.

Les androgènes endogènes, principalement la testostérone, sécrétés par les testicules et son principal métabolite, la DHT, sont responsables du développement des organes génitaux externes et internes et du maintien des caractères sexuels secondaires (développement de la pilosité, mue de la voix, apparition de la libido). Les androgènes ont également un effet sur l'anabolisme protidique, le développement de la musculature squelettique et de la distribution de la graisse corporelle, la réduction de l'élimination urinaire d'azote, de sodium, de potassium, de chlorures, de phosphore et d'eau.

La testostérone diminue la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines.

Les effets de la testostérone sur certains organes cibles ne se manifestent qu'après conversion au niveau périphérique de la testostérone en œstradiol, qui se lie alors aux récepteurs nucléaires des œstrogènes des cellules cibles, par exemple, dans l'hypophyse, le tissu adipeux, le cerveau, l'os et les cellules de Leydig dans le testicule.

## **[PP] PHARMACOCINÉTIQUE**

L'absorption percutanée de la testostérone après administration d'Androgel 16,2 mg/g, gel varie entre 1 % et 8,5 %. Après absorption percutanée, la testostérone diffuse dans la circulation générale à des taux relativement constants au cours du nyctémère.

La concentration sanguine de testostérone augmente dès la première heure après l'application pour atteindre l'état d'équilibre à partir du deuxième jour. Les variations quotidiennes du taux de testostérone sont alors d'amplitude similaire à celles observées au cours du rythme circadien de la testostérone endogène. La voie percutanée évite ainsi les pics de distribution sanguine induits par les injections. Elle n'entraîne pas de concentrations hépatiques supra-physiologiques du stéroïde, contrairement à l'androgénothérapie par voie orale.

L'administration de 5 g d'Androgel 16,2 mg/g, gel produit une augmentation moyenne du taux de testostérone plasmatique d'environ 2,3 ng/ml (8,0 nmol/l).

À l'arrêt du traitement, la décroissance du taux de testostérone commence environ 2 h après la dernière administration. Le retour au taux de base s'effectue en environ 72 à 96 heures après la dernière administration.

Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont la dihydrotestostérone et l'œstradiol.

La testostérone est principalement éliminée dans l'urine sous forme de métabolites conjugués, une faible quantité étant éliminée sous forme inchangée dans les fèces.

Au cours de l'étude de phase III, menée à double insu, à la fin d'une période de traitement de 112 jours, pendant laquelle la dose d'Androgel 16,2 mg/g, gel, gel pouvait être déterminée sur la base des concentrations en testostérone totale, 81,6 % (IC 75,1-87,0 %) des hommes avaient une concentration en testostérone totale dans la plage normale des jeunes hommes eugonadiques (300-1000 ng/dl). Chez les

patients prenant une dose quotidienne d'Androgel 16,2 mg/g, gel, la moyenne ( $\pm$ ET) de la concentration quotidienne en testostérone au jour 112 ( $C_{av}$ ) était de 561 ( $\pm$ 259) ng/dl, la  $C_{max}$  moyenne était de 845 ( $\pm$ 480) ng/dl et la  $C_{min}$  moyenne était de 334 ( $\pm$ 155) ng/dl. Les concentrations correspondantes au jour 182 (période de double insu) étaient  $C_{av}$  536 ( $\pm$ 236) ng/dl,  $C_{max}$  moyenne 810 ( $\pm$ 497) ng/dl et  $C_{min}$  moyenne 330 ( $\pm$ 147) ng/dl.

Au cours de l'étude de phase III, menée en ouvert, à la fin d'une période de traitement de 264 jours, pendant laquelle la dose d'Androgel 16,2 mg/g, gel, gel pouvait être déterminée sur la base de la concentration totale en testostérone, 77 % (IC 69,8-83,2 %) des hommes avaient une concentration totale en testostérone dans la plage normale des jeunes hommes eugonadiques (300-1000 ng/dl).

Chez les patients prenant une dose quotidienne d'Androgel 16,2 mg/g, gel, la moyenne ( $\pm$ ET) de la concentration quotidienne en testostérone au jour 266 ( $C_{av}$ ) était de 459 ( $\pm$ 218) ng/dl, la  $C_{max}$  moyenne était de 689 ( $\pm$ 414) ng/dl et la  $C_{min}$  moyenne était de 305 ( $\pm$ 121) ng/dl. Les concentrations correspondantes au jour 364 (extension de la période en ouvert) étaient  $C_{av}$  454 ( $\pm$ 193) ng/dl,  $C_{max}$  moyenne 698 ( $\pm$ 382) ng/dl et  $C_{min}$  moyenne 302 ( $\pm$ 126) ng/dl.

## **[PP] SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE**

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

Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. L'importance de ces résultats et le risque réel pour l'être humain n'ont pas été élucidés.

Il a été rapporté que l'administration de testostérone exogène supprimait la spermatogenèse chez le rat, le chien et les primates non humains, cette suppression étant réversible à l'arrêt du traitement.

## **[DP] MODALITÉS DE CONSERVATION**

*Durée de conservation* : 3 ans.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **[DP] MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION**

Pas d'exigences particulières.

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

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE**

LISTE I

Médicament à prescription initiale réservée aux spécialistes en endocrinologie, en urologie, ou en gynécologie. Renouvellement non restreint.

AMM 3400930053706 (2016).

Non remb Séc soc.

## **Laboratoires BESINS INTERNATIONAL**

13, rue Périer. 92120 Montrouge

Tél : 01 42 31 30 30