RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Testosterone Besins 1000 mg/4 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable contient 250 mg d'undécanoate de testostérone, correspondant à 157,9 mg de testostérone.

Chaque flacon de 4 ml de solution injectable contient 1000 mg d'undécanoate de testostérone, correspondant à 631,5 mg de testostérone.

Excipient à effet notoire :
2000 mg de benzoate de benzyle par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution huileuse, limpide et jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif par testostérone pour l'hypogonadisme masculin, lorsque le déficit en testostérone a été confirmé par l'observation de caractéristiques cliniques et des résultats de tests biochimiques (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Injecter un flacon deTestosterone Besins (correspondant à 1000 mg d'undécanoate de testostérone) toutes les 10 à 14 semaines.
Des injections à cette fréquence permettent de maintenir des taux suffisants de testostérone et n'induisent aucune accumulation.

Début du traitement

Les taux sériques de testostérone doivent être mesurés avant le début du traitement et pendant la phase d'instauration. En fonction des taux sériques de testostérone et des symptômes cliniques, l'intervalle après la première injection peut être réduit à un minimum de 6 semaines au lieu de l'intervalle recommandé de 10 à 14 semaines pour le traitement d'entretien. Cette dose de charge permettra d'atteindre plus rapidement des taux suffisants de testostérone à l'état d'équilibre.

Traitement d'entretien et individualisation du traitement
L'intervalle recommandé entre les injections doit être dans l'intervalle recommandé de 10 à 14 semaines. Une surveillance attentive des taux sériques de testostérone est requise pendant le traitement d'entretien. Il est conseillé de mesurer régulièrement les taux sériques de testostérone. Des mesures doivent être réalisées à la fin d'un intervalle entre deux injections et en tenant compte des symptômes cliniques. Ces taux sériques doivent se situer dans le tiers inférieur des valeurs normales. Des taux sériques inférieurs à la normale pourraient indiquer la nécessité de réduire l'intervalle entre deux injections. En cas de taux sériques élevés, une augmentation de l'intervalle entre deux injections peut être envisagée.

Populations particulières

Population pédiatrique
L'utilisation deTestosterone Besins n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents et n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des garçons âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.4).

Patients gériatriques
Des données limitées n'indiquent pas la nécessité d'adapter la posologie chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Patients atteints d'insuffisance hépatique
Aucune étude formelle n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'utilisation deTestosterone Besins est contre-indiquée chez les hommes présentant une tumeur hépatique ou des antécédents de tumeur hépatique (voir rubrique 4.3).

Patients atteints d'insuffisance rénale
Aucune étude formelle n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Mode d'administration
Voie intramusculaire.

Les injections doivent être administrées très lentement (sur une durée de deux minutes). Testosterone Besins est exclusivement destiné à une injection intramusculaire. Il faut veiller à injecter Testosterone Besins profondément dans le muscle fessier en suivant les précautions habituelles à prendre pour l'administration intramusculaire. Des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter une injection intravasculaire (voir rubrique 4.4, au paragraphe « Administration »). Le contenu d'un flacon doit être administré en injection intramusculaire immédiatement après son ouverture.

4.3 Contre-indications

L'utilisation deTestosterone Besins est contre-indiqué chez les hommes présentant :

- Carcinome androgénodépendant de la prostate ou de la glande mammaire chez l'homme
- Antécédents ou présence de tumeurs hépatiques
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (mentionnés à la rubrique 6.1)

L'utilisation deTestosterone Besins est contre-indiquée chez les femmes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation deTestosterone Besins pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Le traitement par Testosterone Besins ne doit être débuté que si la présence d'un hypogonadisme (hypo- ou hypergonadotrophique) a été démontrée et si les autres étiologies pouvant être à l'origine des symptômes ont été exclues avant l'instauration du 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...) et confirmée par deux mesures distinctes des taux sanguins de testostérone.

Population âgée
Il existe une expérience limitée concernant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation deTestosterone Besins chez des patients âgés de plus de 65 ans. À l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus concernant les valeurs de référence des taux de testostérone en fonction de l'âge. Cependant, il faut prendre en compte la réduction physiologique des taux sériques de testostérone avec l'âge.

Examen médical et tests de laboratoire

Examen médical
Avant d'instaurer un traitement par testostérone, tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse afin d'exclure tout risque de cancer prostatique préexistant. Une surveillance attentive et régulière de la prostate et des seins doit avoir lieu selon les méthodes recommandées (toucher rectal et mesure des taux sériques de PSA), au moins une fois par an chez tout patient recevant un traitement par testostérone et deux fois par an chez les patients âgés et les patients à risque (c.-à-d. présentant des facteurs de risque cliniques ou familiaux). Il faut prendre en compte les directives locales en matière de surveillance de la sécurité du traitement substitutif par testostérone.

Tests de laboratoire
Les taux de testostérone doivent être contrôlés au début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant le traitement. Les médecins doivent adapter la posologie de manière individuelle afin de s'assurer que les taux de testostérone se maintiennent à un niveau eugonadique.
Chez les patients recevant un traitement androgénique à long terme, les paramètres biologiques suivants doivent être contrôlés régulièrement : taux d'hémoglobine et hématocrite, tests de fonction hépatique et profil lipidique (voir rubrique 4.8).

En raison de la variabilité des valeurs biologiques, tous les dosages de testostérone doivent être réalisés par le même laboratoire pour un sujet donné.

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

Testosterone Besins doit s'utiliser avec prudence chez les patients cancéreux à risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie associée), en raison de métastases osseuses. Il est recommandé d'assurer une surveillance régulière des concentrations sériques de calcium chez ces patients.

Des cas de tumeurs hépatiques bénignes et malignes ont été signalés chez des patients utilisant des substances hormonales telles que des composés androgéniques. En cas de plaintes abdominales supérieures sévères, d'augmentation de volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale survenant chez les hommes traités parTestosterone Besins, il faut inclure la possibilité de tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel.

Insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale
Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de cardiopathie ischémique, le traitement par testostérone peut induire des complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive. Dans ce cas, le traitement doit être immédiatement arrêté.

Insuffisance hépatique ou rénale
Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer l'efficacité et la sécurité de ce médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Le traitement substitutif par testostérone doit donc s'utiliser avec prudence chez ces patients.

Insuffisance cardiaque
La prudence est de rigueur chez les patients prédisposés aux œdèmes, p. ex. en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale sévère ou de cardiopathie ischémique, car le traitement par androgènes peut induire une augmentation de la rétention hydrosodée. En cas de complications sévères caractérisées par un œdème, avec ou sans insuffisance cardiaque congestive, le traitement doit être immédiatement arrêté (voir rubrique 4.8).
La testostérone peut causer une élévation de la tension artérielle et Testosterone Besins doit s'utiliser avec prudence chez les hommes présentant une hypertension.

Troubles de la coagulation
En règle générale, les restrictions à l'utilisation d'injections intramusculaires chez les patients ayant des troubles acquis ou héréditaires de la coagulation sanguine doivent être respectées.

On a rapporté que la testostérone et ses dérivés augmentent l'activité des anticoagulants oraux dérivés de la coumarine (voir également rubrique 4.5).

La testostérone doit s'utiliser avec prudence chez les patients souffrant de thrombophilie ou présentant des facteurs de risque de thromboembolie veineuse (TEV), car des études post-marketing ont signalés des cas d'événements thrombotiques (p. ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose oculaire) chez ces patients pendant un traitement par testostérone. Chez les patients souffrant de thrombophilie, des cas de TEV ont été rapportés même sous traitement anticoagulant. La poursuite du traitement par testostérone après un premier événement thrombotique doit donc faire l'objet d'une évaluation attentive. En cas de poursuite du traitement, d'autres mesures doivent être prises afin de minimiser le risque individuel de TEV.

Autres affections
Testosterone Besins doit s'utiliser avec prudence chez les patients souffrant d'épilepsie et de migraine, car ces affections pourraient s'aggraver pendant le traitement.

Une amélioration de la sensibilité à l'insuline peut survenir chez les patients traités par androgènes obtenant des concentrations plasmatiques normales de testostérone après un traitement substitutif. Il peut donc s'avérer nécessaire de réduire la posologie des médicaments hypoglycémiants.

Certains signes cliniques tels qu'une irritabilité, une nervosité, une prise de poids, des érections prolongées ou fréquentes, peuvent indiquer une exposition excessive aux androgènes nécessitant un ajustement de la posologie.

Des apnées du sommeil préexistantes peuvent s'aggraver pendant le traitement.

Les athlètes recevant un traitement substitutif par testostérone pour hypogonadisme masculin primaire ou secondaire doivent être informés que le médicament contient une substance active susceptible d'induire un résultat positif aux tests antidopage.

Le traitement par androgènes ne convient pas pour stimuler le développement musculaire chez les individus en bonne santé, ni pour augmenter les capacités physiques.

Le traitement par Testosterone Besins doit être arrêté définitivement si des symptômes d'exposition excessive aux androgènes persistent ou réapparaissent pendant le traitement avec le schéma posologique recommandé.

Abus médicamenteux et dépendance
La testostérone a fait l'objet d'utilisations abusives, généralement à des doses supérieures à celles recommandées pour l'/les indication(s) approuvée(s) et en association avec d'autres stéroïdes androgènes anabolisants. L'utilisation abusive de testostérone et d'autres stéroïdes androgènes anabolisants peut provoquer des effets indésirables graves incluant des événements cardiovasculaires (avec issue fatale dans certains cas), hépatiques et/ou psychiatriques.
L'abus de testostérone peut entraîner une dépendance et des symptômes de sevrage en cas de réduction significative de la dose ou d'interruption brutale de l'utilisation. L'utilisation abusive de testostérone et d'autres stéroïdes androgènes anabolisants comporte de graves risques pour la santé et doit être déconseillée.

Administration
Comme avec toutes les solutions huileuses, Testosterone Besins doit uniquement être injecté par voie intramusculaire et très lentement. Une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, conduire à des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleur thoracique, sensations vertigineuses, paresthésies ou une syncope. Ces réactions peuvent se produire durant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Le patient devra donc être surveillé pendant et immédiatement après chaque injection afin que les éventuels signes et symptômes d'une micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses puissent être détectés rapidement.. Le traitement est généralement symptomatique, par exemple par oxygénothérapie.

Des cas de suspicion de réaction anaphylactique ont été signalés après l'injection de Testosterone Besins.

Information sur les excipients
Ce médicament contient 2000 mg de benzoate de benzyle dans chaque flacon de 4 ml, équivalant à 500 mg/ml.

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

Anticoagulants oraux
On a signalé que la testostérone et ses dérivés augmentent l'activité des anticoagulants oraux coumariniques. Les patients sous anticoagulants oraux nécessitent une surveillance étroite, en particulier au début ou à la fin du traitement androgénique. Une surveillance plus fréquente du temps de prothrombine et des mesures de l'INR sont recommandées.

Autres interactions
L'administration concomitante de testostérone et d'ACTH ou de corticostéroïdes peut augmenter la formation d'œdème ; ces substances actives doivent donc être administrées avec prudence, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque ou hépatique ou présentant une prédisposition aux œdèmes.

Interactions avec des tests de laboratoire : les androgènes peuvent diminuer les taux de TBG (globuline liant la thyroxine) et donner lieu à une réduction des taux sériques de T4 totale et à une augmentation de la fixation sur résine de la T3 et de la T4. Les taux d'hormones thyroïdiennes libres restent néanmoins inchangés, sans signe clinique de dysfonction thyroïdienne.

Insuline et autres médicaments anti-diabétiques
Les androgènes peuvent améliorer la tolérance au glucose et réduire les besoins en insuline ou autres médicaments anti-diabétiques chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.4). Les patients atteints de diabète doivent donc faire l'objet d'une surveillance, en particulier au début ou à la fin du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement par (nom du produit).

L'utilisation concomitante d'un traitement de substitution à base de testostérone et d'inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) a été associée à une augmentation du risque d'érythrocytose. Les deux substances pouvant chacune provoquer indépendamment une augmentation du taux d'hématocrite, un effet cumulatif est possible (voir également rubrique 4.4). Une surveillance des taux d'hématocrite et d'hémoglobine est recommandée chez les patients recevant ces deux traitements.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité
Le traitement substitutif par testostérone peut induire une réduction réversible de la spermatogénèse (voir rubriques 4.8 et 5.3).

Grossesse et allaitement
L'utilisation deTestosterone Besins n'est pas indiquée chez les femmes et il ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir rubrique 4.3).

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

Testosterone Besins n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Concernant les effets indésirables associés à l'utilisation d'androgènes, voir également rubrique 4.4.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant un traitement par Testosterone Besinssont l'acné et une douleur au site d'injection. Dans de rares cas, une microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut induire des signes et symptômes tels qu'une toux, une dyspnée, un malaise, une hyperhidrose, une douleur thoracique, des étourdissements, des paresthésies ou une syncope. Ces réactions peuvent survenir pendant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Des cas de microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses, suspectés par la firme ou la personne ayant notifié ces cas, ont été rarement signalés au cours d'études cliniques (pour ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 injections) ainsi qu'au cours de l'expérience post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

Des cas de suspicion de réaction anaphylactique ont été signalés après l'injection de Testosterone Besins.

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

Le tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables signalés avec Testosterone Besinspar classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO MedDRA).
Les fréquences sont basées sur des données d'études cliniques et sont définies de la manière suivante : fréquent (≥ 1/100, <1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) et rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Les effets indésirables ont été signalés au cours de 6 études cliniques réalisées dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (N=422) et considérés comme ayant au moins un lien de causalité probable avec le traitement par Testosterone Besins.

Tableau des effets indésirables

Tableau 1 : Fréquence relative par catégorie des effets indésirables présentés par des hommes, par CSO MedDRA – sur la base des données communes de six études cliniques, N=422 (100,0 %), c.-à-d. N=302 hommes atteints d'hypogonadisme traités par des injections i.m. de 4 ml et N=120 hommes traités par 3 ml d'UT 250 mg/ml

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Polycytémie Augmentation de l'hématocrite* Augmentation du nombre de globules rouges* Augmentation du taux d'hémoglobine*		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	Augmentation de l'appétit Augmentation des taux d'hémoglobine glycosylée Hypercholestérolémie Augmentation des taux sanguins de triglycérides Augmentation des taux sanguins de cholestérol	
Affections psychiatriques		Dépression Trouble émotionnel Insomnie Agitation Agressivité Irritabilité	
Affections du système nerveux		Céphalées Migraine Tremblements	

Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Affection cardiovasculaire Hypertension Étourdissements	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchite Sinusite Toux Dyspnée Ronflements Dysphonie	Micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses
Affections gastro-intestinales		Diarrhée Nausées	
Affections hépatobiliaires		Anomalies des tests de fonction hépatique Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie Érythème Éruption cutanée[1] Prurit Sécheresse cutanée	
Affections musculosquelettiques et systémiques		Arthralgies Douleur dans les extrémités Affections musculaires[2] Raideur musculosquelettique Augmentation des taux sanguins de créatine phosphokinase	
Affections du rein et des voies urinaires		Diminution du débit urinaire Rétention urinaire Affection des voies urinaires Nycturie Dysurie	
Affections des organes de reproduction et du sein	Augmentation des taux d'antigène spécifique de la prostate Examen de la prostate anormal Hyperplasie bénigne de la prostate	Dysplasie prostatique Induration de la prostate Prostatite Affection de la prostate Troubles de la libido Douleur testiculaire Induration mammaire Douleur mammaire Gynécomastie Augmentation des taux d'œstradiol Augmentation des taux sanguins de testostérone	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Divers types de réactions au site d'injection[3]	Fatigue Asthénie Hyperhidrose[4]	

* Des fréquences respectives ont été observées en rapport avec l'utilisation de produits contenant de la testostérone.

Le terme MedDRA le plus adéquat pour décrire une réaction indésirable déterminée est indiqué dans la liste. Les synonymes ou affections associées ne sont pas mentionnées, mais doivent également être pris en compte.
[1] éruption cutanée incluant éruption cutanée papuleuse
[2] affection musculaire : spasmes musculaires, tension musculaire et myalgies
[3] divers types de réactions au site d'injection : douleur, inconfort, prurit, érythème, hématome, irritation, réaction.
[4] Hyperhidrose : hyperhidrose et sueurs nocturnes.

Description d'effets indésirables sélectionnés
La micro-embolie pulmonaire due aux solutions huileuses peut, dans de rares cas, entrainer des signes et symptômes tels que toux, dyspnée, malaise, hyperhidrose, douleur thoracique, sensations vertigineuses, paresthésies ou syncope. Ces réactions peuvent survenir pendant ou immédiatement après l'injection et sont réversibles. Des cas de microembolie pulmonaire due aux solutions huileuses, suspectés par la firme ou la personne ayant notifié ces cas, ont été rarement signalés au cours d'études cliniques (pour ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 injections) ainsi qu'au cours de l'expérience post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, une nervosité, une hostilité, des apnées du sommeil, diverses réactions cutanées incluant une séborrhée, une augmentation de la pilosité, une augmentation de la fréquence des érections et, dans de très rares cas, un ictère ont été signalés pendant le traitement par des préparations contenant de la testostérone.

Le traitement par des préparations contenant des doses élevées de testostérone interrompt ou réduit de manière fréquente et réversible la spermatogénèse, réduisant ainsi la taille des testicules ; dans de rares cas, le traitement substitutif par testostérone de l'hypogonadisme peut causer des érections douloureuses et persistantes (priapisme). L'administration de testostérone à doses élevées ou à long terme augmente

occasionnellement les cas de rétention d'eau et d'œdème.

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:
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune mesure thérapeutique autre que l'arrêt du traitement ou une réduction de la dose n'est nécessaire après un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Androgènes, dérivés du 3-oxoandrostène (4)
Code ATC : G03BA03.

L'undécanoate de testostérone est un ester d'un androgène naturel, la testostérone. La forme active testostérone est formée par clivage de la chaîne latérale.

La testostérone est le principal androgène chez l'homme. Elle est principalement synthétisée dans les testicules et en faibles quantités dans la corticosurrénale.

La testostérone est responsable de l'expression des caractères sexuels masculins pendant le développement fœtal, de la petite enfance et de la puberté, ainsi que du maintien ultérieur du phénotype masculin et des fonctions androgénodépendantes (p. ex. spermatogenèse, glandes sexuelles accessoires). Elle remplit également d'autres fonctions, p. ex. au niveau de la peau, des muscles, du squelette, des reins, du foie, de la moelle osseuse et du SNC.

En fonction de l'organe cible, le spectre d'activité de la testostérone est principalement androgénique (p. ex. prostate, vésicules séminales, épididyme) ou anabolisant protidique (muscles, os, hématopoïèse, reins, foie).

Les effets de la testostérone dans certains organes cibles se manifestent après la conversion périphérique de la testostérone en œstradiol, qui se lie alors aux récepteurs à œstrogènes présents dans le noyau des cellules cibles, p. ex. au niveau de l'hypophyse, du tissu adipeux, du cerveau, de l'os et des cellules de Leydig des testicules.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Testosterone Besins est une préparation retard d'undécanoate de testostérone administrée par voie intramusculaire, qui ne subit donc aucun effet de premier passage hépatique. Après l'injection intramusculaire d'undécanoate de testostérone sous forme d'une solution huileuse, le composant est progressivement libéré et est presque entièrement clivé par les estérases sériques en testostérone et en acide undécanoïque. Une augmentation des taux sériques de testostérone au-delà des valeurs basales peut s'observer dès le lendemain de l'administration.

État d'équilibre
Après la première injection intramusculaire de 1000 mg d'undécanoate de testostérone chez des hommes souffrant d'hypogonadisme, des valeurs moyennes de C_{max} de 38 nmol/l (11 ng/ml) ont été obtenues après 7 jours. La seconde dose a été administrée six semaines après la première injection et des concentrations maximales de testostérone d'environ 50 nmol/l (15 ng/ml) ont été atteintes. Un intervalle d'administration constant de 10 semaines a été maintenu pour les trois injections suivantes et l'état d'équilibre a été atteint entre la 3e et la 5e administration. Les valeurs moyennes de C_{max} et de C_{min} à l'équilibre ont été respectivement d'environ 37 nmol/l (11 ng/ml) et 16 nmol/l (5 ng/ml). La variabilité intra et inter-individuelle médiane (coefficient de variation, %) des valeurs de C_{min} était de respectivement 22 % (intervalle : 9-28 %) et 34 % (intervalle : 25-48 %).

Distribution

Chez l'homme, environ 98 % des taux sériques circulants de testostérone se lient à la SHBG (*sex hormone binding globulin*) et à l'albumine. Seule la fraction libre de la testostérone est considérée comme biologiquement active. Après une perfusion intraveineuse de testostérone à des hommes âgés, la demi-vie d'élimination de la testostérone était d'environ une heure, avec la détermination d'un volume de distribution apparent d'environ 1,0 l/kg.

Biotransformation

La testostérone, obtenue par clivage de la liaison ester de l'undécanoate de testostérone, est métabolisée et excrétée de la même manière que la testostérone endogène. L'acide undécanoïque est métabolisé par β-oxydation de la même manière que les autres acides carboxyliques aliphatiques. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone.

Élimination

La testostérone subit un important métabolisme hépatique et extra-hépatique. Après l'administration de testostérone radiomarquée, environ 90 % de la radioactivité apparaît dans l'urine sous forme de conjugués d'acide sulfurique et glucuronique et 6 % dans les selles après avoir subi une circulation entérohépatique. Les métabolites urinaires du médicament sont notamment l'androstérone et l'étiocholanolone. Après l'administration intramusculaire de cette formulation retard, la vitesse de libération se caractérise par une demi-vie de 90 ± 40 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques n'ont pas révélé d'autres effets que ceux pouvant s'expliquer par le profil hormonal de Testosterone Besins.

La testostérone s'est révélée non mutagène in vitro selon le modèle de mutation réverse (test d'Ames) ou des cellules ovariennes de hamster. Au cours d'études réalisées chez des animaux de laboratoire, un lien entre le traitement androgénique et certains cancers a été observé. Des données expérimentales issues de rats ont indiqué une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate après traitement par testostérone.

Les hormones sexuelles sont connues pour faciliter le développement de certaines tumeurs induites par des agents carcinogènes connus. La pertinence clinique de cette dernière observation n'est pas connue.

Des études de fertilité réalisées chez des rongeurs et des primates ont indiqué que le traitement par testostérone peut altérer la fertilité par suppression dose-dépendante de la spermatogenèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Benzoate de benzyle
Huile de ricin raffinée

6.2 Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Le médicament doit être utilisé immédiatement après la première ouverture.

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

Flacon en verre ambré, muni d’un bouchon pour flacon d’injection en bromobutyle, avec une capsule amovible en aluminium recouverte d’un disque en plastique orange.
Présentations : 1 x 4 ml.

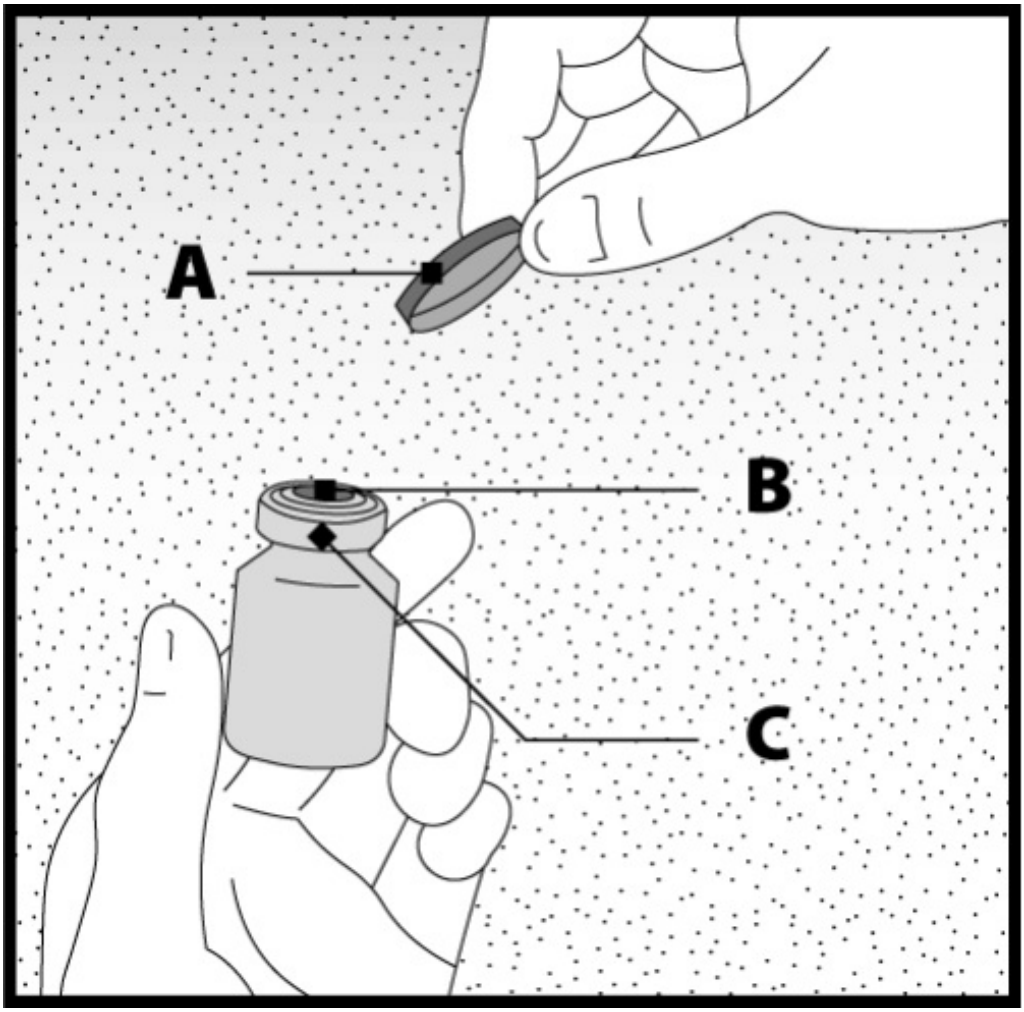
6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À des températures de conservation au froid, les propriétés de cette solution à base d'huile peuvent changer temporairement (p. ex. viscosité plus élevée, aspect trouble). Si le produit est conservé à une température froide, il faut l'amener à température ambiante ou corporelle avant de l'utiliser.

Inspecter visuellement la solution pour injection intramusculaire avant l'utilisation et ne l'utiliser que si la solution est limpide et sans particules.

Ce médicament est exclusivement destiné à un usage unique et toute solution non utilisée doit être jetée conformément aux exigences locales.

Le flacon est exclusivement destiné à un usage unique. Le contenu d'un flacon doit être injecté par voie intramusculaire, immédiatement après avoir été prélevé dans la seringue. Après avoir enlevé la capsule en plastique (A), n'enlevez pas l'anneau métallique (B) ni le capuchon de scellage du flacon (C).



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

Besins Healthcare SA
Rue Washington 80
1050 Ixelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :
BE662099

Luxembourg :
N° MA : 2023120271

- n° national: 1*1 flacon 4ml: 0952104

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

Date de première autorisation : 20/12/2023
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2026