

MONOGRAPHIE

◇ **DEPO-TESTOSTERONE**

(cypionate de testostérone pour injection)

Solution stérile à 100 mg/mL

USP

Androgène

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
12 juillet 2018

N° de contrôle : 217239

© Pfizer Canada inc., 2018

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
TOXICOLOGIE.....	18
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	20

◇ DEPO-TESTOSTERONE

Cypionate de testostérone pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Injection intramusculaire	Solution stérile à 100 mg/mL	Alcool benzylique, benzoate de benzyle, huile de graine de coton <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DEPO-TESTOSTERONE (cypionate de testostérone pour injection) est indiqué en remplacement de la testostérone chez les hommes adultes atteints de troubles découlant d'un manque partiel ou total de testostérone endogène (hypogonadisme).

DEPO-TESTOSTERONE (cypionate de testostérone pour injection) ne doit pas servir à traiter des symptômes non spécifiques évoquant un hypogonadisme, à moins que le déficit en testostérone n'ait été prouvé et que les autres causes possibles n'aient été écartées. Avant l'instauration d'un traitement substitutif – y compris par DEPO-TESTOSTERONE –, il faut faire la preuve du déficit en testostérone au moyen de paramètres cliniques et confirmer celui-ci au moyen de deux dosages biologiques distincts et valides (dosage matinal de la testostérone).

L'innocuité et l'efficacité de DEPO-TESTOSTERONE (cypionate de testostérone pour injection) n'ont pas été établies chez les hommes atteints d'hypogonadisme lié à l'âge (également appelé « hypogonadisme tardif »).

Personnes âgées (> 65 ans)

On ne dispose d'aucun résultat d'étude clinique comparative permettant d'étayer l'emploi de DEPO-TESTOSTERONE chez les personnes âgées (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Personnes âgées et ESSAIS CLINIQUES*).

Enfants (< 18 ans)

L'emploi de DEPO-TESTOSTERONE n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans, puisque l'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies au sein de cette population (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières, Enfants*).

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de DEPO-TESTOSTERONE n'est pas indiquée chez les femmes, particulièrement durant la grossesse puisque son utilisation est associée à une masculinisation des organes génitaux externes des fœtus femelles (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières*).

L'emploi d'androgènes est contre-indiqué chez les hommes qui sont atteints d'un cancer du sein ou de la prostate ou chez qui la présence de tels cancers est soupçonnée.

DEPO-TESTOSTERONE ne doit pas être utilisé par des personnes présentant une hypersensibilité connue à l'un de ses ingrédients, y compris la testostérone dérivée du soya par des procédés chimiques. Voir la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On ne dispose d'aucun résultat d'étude clinique comparative portant sur l'utilisation du cypionate de testostérone chez les hommes âgés (> 65 ans) permettant d'étayer l'efficacité et l'innocuité du produit dans le cadre d'un traitement de longue durée. On ignore quels pourraient être les effets du traitement sur la prostate et les taux d'accidents cardiovasculaires de même que les principales conséquences du traitement pour le patient.

DEPO-TESTOSTERONE ne doit pas être utilisé aux fins d'amélioration de la performance sportive ou de la modification de la composition corporelle. L'efficacité et l'innocuité de DEPO-TESTOSTERONE utilisé à de telles fins n'ont pas été établies. Il convient d'informer les patients des graves conséquences à long terme pour la santé qui sont associées à l'emploi abusif de testostérone et de stéroïdes anabolisants (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Pharmacodépendance et emploi abusif ou détourné et également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dépendance*).

À moins qu'un déficit en testostérone n'ait été établi, il ne faut pas recourir à un traitement substitutif par la testostérone dans les cas de dysfonction sexuelle.

Les études cliniques réalisées n'ont pas permis d'établir l'utilité du traitement substitutif par la testostérone contre l'infertilité masculine.

DEPO-TESTOSTERONE renferme de l'alcool benzylique. Utilisé comme agent de conservation, l'alcool benzylique a été associé à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » et la mort chez des enfants. Les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité.

On ne peut employer indifféremment le cypionate de testostérone et le propionate de testostérone, car leur durée d'action n'est pas la même.

Pharmacodépendance et emploi abusif ou détourné

DEPO-TESTOSTERONE renferme de la testostérone, une substance figurant à l'annexe G de la *Loi sur les aliments et drogues*.

La testostérone est une substance susceptible d'être utilisée de façon abusive, en général lorsqu'elle est prise à des doses plus élevées que celles recommandées pour l'indication approuvée et en association avec d'autres stéroïdes androgènes anabolisants. L'emploi abusif d'un stéroïde androgène anabolisant peut causer des effets indésirables graves, y compris des effets psychiatriques et des effets sur le système cardiovasculaire pouvant entraîner la mort (*voir SURDOSAGE – Surdosage chronique découlant d'un emploi abusif*).

Si une utilisation abusive de testostérone est soupçonnée, il faut vérifier la concentration sérique de testostérone pour s'assurer qu'elle se situe à l'intérieur de la marge thérapeutique. Soulignons cependant que le taux de testostérone peut se révéler normal ou inférieur aux valeurs normales chez les hommes qui utilisent des dérivés synthétiques de la testostérone de façon abusive.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir également la rubrique **TOXICOLOGIE – Données recueillies chez humain**.

Prostate : Les hommes âgés traités aux androgènes pourraient être plus exposés à une hyperplasie ou à un cancer de la prostate (*voir Populations particulières – Personnes âgées*).

Seins : Les patients soumis durant de longues périodes à un traitement substitutif par la testostérone pourraient présenter un risque plus élevé de cancer du sein.

Foie : La prise prolongée de doses élevées d'androgènes 17 α -alkylés (comme la méthyltestostérone) actifs après administration orale a été associée à des effets graves sur le foie (péliohe hépatique, néoplasmes hépatiques, hépatite cholestatique et ictère). La péliohe hépatique est une complication qui peut mettre la vie du patient en danger et même causer la mort. Le traitement de longue durée par l'énanthate de testostérone administré par voie intramusculaire, qui produit des concentrations sanguines élevées pendant de longues périodes, a causé la formation de multiples adénomes hépatiques.

Os : Chez les patients porteurs de métastases osseuses, un traitement concomitant aux androgènes est assorti d'un risque d'exacerbation d'une hypercalcémie et d'une hypercalciurie existantes.

Système cardiovasculaire

La testostérone peut accroître la tension artérielle et doit être utilisée avec prudence chez les patients hypertendus.

L'œdème, accompagné ou non d'insuffisance cardiaque, peut représenter une complication grave chez les patients déjà atteints d'une maladie cardiaque, rénale ou hépatique. Un traitement diurétique pourrait s'imposer, en plus du retrait de l'androgène.

Certaines études effectuées après la commercialisation du produit donnent à penser qu'il y a un risque accru de manifestations cardiovasculaires graves, tels que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC), lors d'un traitement par la testostérone. Il est donc recommandé d'informer les patients de ce risque lors de la prise de décision quant à l'instauration ou à la poursuite d'un traitement par DEPO-TESTOSTERONE (cypionate de testostérone pour injection). Avant d'entreprendre un tel traitement, il faut évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire (p. ex., présence d'une cardiopathie ischémique) et les antécédents de manifestations cardiovasculaires (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou insuffisance cardiaque) des patients. Ces derniers doivent également faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter tout signe de complications cardiovasculaires graves durant le traitement par la testostérone. Si la présence de l'une de ces manifestations graves est soupçonnée, on doit interrompre le traitement par DEPO-TESTOSTERONE, effectuer une évaluation adéquate et adopter une prise en charge appropriée.

Dépendance

Les personnes qui prennent des doses de testostérone supérieures aux doses thérapeutiques peuvent présenter des symptômes de sevrage pendant des semaines ou des mois. Ces symptômes comprennent : humeur dépressive, dépression majeure, fatigue, état de manque, agitation, irritabilité, anorexie, insomnie, baisse de la libido et hypogonadisme hypogonadotrophique.

La pharmacodépendance chez des personnes qui prennent des doses approuvées de testostérone pour les indications approuvées n'est pas documentée.

Système endocrinien / métabolisme

Il a été démontré que les androgènes faussaient les résultats des épreuves de tolérance au glucose. Les patients diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance attentive; leur dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être ajustée en conséquence (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament*).

Il se peut que le traitement aux androgènes exacerbe l'hypercalciurie et l'hypercalcémie causées par des tumeurs malignes. Il faut donc utiliser ces agents avec prudence chez les patients cancéreux présentant un risque d'hypercalcémie (et d'hypercalciurie secondaire). On recommande un dosage régulier du calcium sérique chez les patients exposés à un risque d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie.

Une hypercalcémie peut se produire chez les patients immobilisés. Dans ce cas, il faut mettre fin au traitement.

Appareil circulatoire

Il importe de mesurer périodiquement l'hémoglobémie et l'hématocrite (pour déceler une éventuelle polyglobulie) chez les patients sous androgénothérapie de longue durée (*voir Surveillance et épreuves de laboratoire*).

Il a été noté que les dérivés alkylés de la testostérone (comme la méthandrosténolone) diminuaient les besoins en anticoagulant des patients sous anticoagulothérapie orale (p. ex., la warfarine). Il importe donc de surveiller de près ces patients, tout particulièrement au début ou à la fin d'une androgénothérapie (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament*).

Fonction visuelle

Le traitement par la testostérone peut causer une chorioretinopathie, laquelle peut entraîner des troubles visuels.

Appareil respiratoire

Le traitement de l'hypogonadisme masculin par la testostérone peut parfois potentialiser une apnée du sommeil existante, surtout en présence de facteurs de risque comme l'obésité ou une maladie pulmonaire chronique.

Fonction sexuelle / reproduction

La gynécomastie est fréquente et persiste parfois chez les hommes traités pour l'hypogonadisme.

Un priapisme ou une stimulation sexuelle excessive peuvent se produire.

Une oligospermie peut suivre une administration prolongée ou une prise excessive du produit.

Peau

De l'inflammation et de la douleur au point d'injection intramusculaire sont possibles.

Populations particulières

Femmes enceintes : DEPO-TESTOSTERONE ne doit pas être administré aux femmes enceintes. L'alcool benzylique traverse la barrière placentaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*). La testostérone peut être nocive pour le fœtus. L'exposition de la mère à la testostérone en cours de grossesse a été associée à des anomalies fœtales. Lorsqu'elle est administrée à la femme enceinte, la testostérone est connue pour induire une masculinisation des organes génitaux externes des fœtus femelles.

Femmes qui allaitent : DEPO-TESTOSTERONE ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans) : Toute androgénothérapie devrait être entreprise avec circonspection chez des hommes dont l'hypogonadisme a entraîné un retard pubertaire. De fait, les androgènes peuvent accélérer la maturation osseuse sans produire de croissance linéaire en compensation. Cet effet indésirable peut se traduire par des problèmes staturaux chez l'adulte. Plus le patient est jeune, plus

le risque d'altération de la taille adulte est présent. Il importe de surveiller étroitement l'effet de l'androgène sur la maturation osseuse en évaluant régulièrement l'âge osseux au niveau du poignet et de la main.

Personnes âgées (> 65 ans) : On ne dispose que de très peu de résultats d'études cliniques comparatives étayant l'utilisation de la testostérone chez des personnes âgées, et pratiquement aucune étude clinique comparative n'a été réalisée chez des personnes de 75 ans ou plus.

Les hommes âgés traités aux androgènes pourraient être plus exposés à une hyperplasie ou à un cancer de la prostate.

Les patients âgés, tout comme les autres patients présentant des caractéristiques cliniques ou démographiques formellement associées à un risque plus élevé de cancer de la prostate, doivent faire l'objet d'un dépistage avant l'instauration de l'hormonothérapie substitutive par la testostérone.

Chez les hommes sous traitement substitutif, la recherche vigilante du cancer de la prostate doit être modelée sur les directives courantes s'appliquant à l'eugonadisme.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut mesurer le taux de testostérone au début du traitement par DEPO-TESTOSTERONE (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques*). Il importe de procéder périodiquement à des dosages (de la testostérone sérique, entre autres) pour vérifier que la réponse au traitement est adéquate.

Il n'existe actuellement aucun consensus concernant la concentration normale de testostérone pour les diverses tranches d'âge. On s'entend toutefois pour dire que, chez les jeunes hommes eugonadiques, elle se situe à quelque 10,4 à 34,6 nmol/L (de 300 à 1000 ng/dL). Il ne faut toutefois pas oublier que la concentration physiologique de testostérone diminue avec l'âge.

On recommande de procéder régulièrement aux épreuves de laboratoire ci-dessous, pour que d'éventuels effets indésirables découlant – directement ou indirectement – du traitement substitutif soient décelés et pris en charge :

- mesure de l'hémoglobininémie et calcul de l'hématocrite (pour déceler toute polyglobulie);
- explorations fonctionnelles hépatiques (pour déceler toute hépatotoxicité associée aux androgènes 17 α -alkylés);
- dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et toucher rectal, particulièrement si le patient éprouve de plus en plus de difficulté à uriner ou si ses habitudes mictionnelles sont perturbées;
- bilan lipidique (mesure des taux de cholestérol total, de LDL, de HDL et de triglycérides);
- les patients diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance attentive; leur dose d'insuline ou d'hypoglycémiant oral doit être ajustée en conséquence (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Certains androgènes ont entraîné les effets indésirables ci-dessous chez les hommes traités.

Tableau 1 – Effets indésirables associés à l'emploi d'androgènes

Par appareil, système ou organe (MedDRA)	Effet indésirable
Troubles cardiovasculaires	Infarctus du myocarde, AVC
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Hirsutisme, calvitie androgénique, séborrhée et acné
Troubles des organes de reproduction et du sein	Gynécomastie, fréquence et durée excessive des érections, oligospermie
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique	Suppression des facteurs de coagulation II, V, VII et X, saignements en présence d'anticoagulothérapie concomitante et polyglobulie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rétention de sodium, d'ions chlorure, d'eau, de potassium, de calcium et de phosphates inorganiques
Troubles du système nerveux	Augmentation ou diminution de la libido, céphalées, anxiété, dépression et paresthésie généralisée
Troubles gastro-intestinaux	Nausée
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Inflammation et douleur au point d'injection intramusculaire
Troubles hépatobiliaires	Ictère cholestatique, résultats faussés aux épreuves fonctionnelles hépatiques, néoplasmes hépatocellulaires et péliose hépatique
Troubles immunitaires	Hypersensibilité, se manifestant entre autres par des réactions cutanées et anaphylactoïdes
Troubles oculaires	Choriorétinopathie

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables énumérés plus bas s'appliquent à la classe des produits de remplacement de la testostérone en général et ont été signalés après la commercialisation de ces derniers. Comme ces déclarations spontanées proviennent d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit de remplacement de la testostérone

Par appareil, système ou organe (MedDRA)	Effet indésirable
Anomalies des épreuves de laboratoire	Gain pondéral, fluctuation de la concentration de testostérone, baisse du taux de testostérone, anomalies des lipides
Troubles cardiovasculaires	Tachycardie, fibrillation auriculaire, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée, urticaire, éruption vésiculobulleuse, alopecie
Troubles des organes de reproduction et du sein	Carcinome prostatique, hypertrophie (bénigne) de la prostate, hausse du taux d'antigène prostatique spécifique, atrophie testiculaire, épididymite, priapisme, impuissance, puberté précoce, mastodynie
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique	Érythro-poïèse anormale
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit, diminution de la calciurie, altération de la tolérance au glucose, élévation de la cholestérolémie
Troubles du système nerveux	Insomnie, céphalées, étourdissements
Troubles endocriniens	Phénomène anormal de croissance accélérée
Troubles gastro-intestinaux	Vomissements, diarrhée, douleur abdominale, hémorragie digestive
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Œdème; malaise; fatigue; sensation de brûlure, induration, éruption cutanée, dermatite, vésicule ou érythème au point d'injection
Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif	Myalgie, arthralgie
Troubles psychiatriques	Troubles de la personnalité, confusion, colère, agressivité, troubles cognitifs
Troubles rénaux et urinaires	Dysurie, hématurie, incontinence, irritabilité de la vessie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée et apnée du sommeil
Troubles vasculaires	Hypertension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Insuline : Chez les diabétiques, les androgènes peuvent agir sur le métabolisme en abaissant la glycémie et, par conséquent, les besoins en insuline.

Propranolol : Au cours d'une étude de pharmacocinétique portant sur un dérivé injectable de la testostérone et dont les résultats ont été publiés, l'administration de cypionate de testostérone a fait augmenter la clairance du propranolol chez la majorité des hommes.

Corticostéroïdes : L'administration de testostérone et d'ACTH ou de corticostéroïdes peut favoriser la formation d'œdème; ces médicaments doivent donc être utilisés avec prudence, surtout en présence de maladies cardiaques, rénales ou hépatiques.

Anticoagulants : Les androgènes peuvent accroître la sensibilité aux anticoagulants oraux. Il se pourrait donc qu'on doive réduire la dose de l'anticoagulant pour conserver une hypoprothrombinémie thérapeutique satisfaisante.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction du produit avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

On a découvert que certains produits naturels (p. ex., le millepertuis) offerts en vente libre pourraient perturber la biotransformation des stéroïdes et ainsi abaisser la concentration plasmatique de testostérone.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les androgènes peuvent réduire les concentrations de globuline fixant la thyroxine et entraîner ainsi une diminution des taux sériques de T₄ totale ainsi qu'une augmentation de la fixation de la T₃ et de la T₄ sur une résine échangeuse d'ions. Les taux d'hormone thyroïdienne libre demeurent néanmoins inchangés, et on ne décèle aucun signe clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques :

Avant d'instaurer un traitement par DEPO-TESTOSTERONE (cypionate de testostérone pour injection), le diagnostic d'hypogonadisme doit être confirmé par une mesure de la concentration sérique de testostérone effectuée le matin lors d'au moins deux jours différents, et que cette concentration soit sous les limites de la normale. Il importe de procéder périodiquement à la mesure du taux de testostérone pour vérifier que la réponse au traitement est adéquate (*voir Surveillance et épreuves de laboratoire*). DEPO-TESTOSTERONE ne doit être utilisé que chez les patients disposés à subir une réévaluation périodique.

L'administration de DEPO-TESTOSTERONE est strictement réservée à un professionnel de la santé.

DEPO-TESTOSTERONE doit être administré par voie intramusculaire seulement et ne se prête pas à l'injection intraveineuse. L'injection doit être réalisée profondément dans le muscle fessier.

La posologie doit être modifiée selon la réponse au traitement et la survenue d'effets indésirables.

Posologie recommandée et réglage posologique :

En traitement substitutif chez l'homme hypogonadique, administrer 200 mg toutes les 2 semaines.

Posologie maximale : 400 mg par mois.

Dose oubliée :

S'il arrivait qu'une dose ne soit pas administrée au moment prévu, elle devrait être injectée le plus tôt possible par la suite. Toutefois, si l'injection de la dose suivante est imminente, ne pas administrer la dose oubliée et reprendre le calendrier d'administration normal. Ne pas doubler les doses.

Administration :

DEPO-TESTOSTERONE, comme tous les médicaments pour administration parentérale, doit faire l'objet d'une inspection visuelle visant à déceler la présence de particules ou de coloration anormale de la solution avant l'administration. En réchauffant et en agitant le contenu de la fiole, on devrait pouvoir dissoudre les cristaux qui ont pu se former durant l'entreposage.

SURDOSAGE

Surdosage aigu

On ignore les symptômes d'un surdosage aigu à la testostérone. Il n'existe aucun antidote propre au produit. Procéder à un traitement de soutien et à la prise en charge des symptômes.

Surdosage chronique découlant d'un emploi abusif

La testostérone, souvent prise en association avec d'autres stéroïdes androgènes anabolisants, est

une substance susceptible d'être utilisée de façon abusive à des doses plus élevées que celles recommandées pour l'indication approuvée. Des effets indésirables graves, et même fatals, ont été signalés chez des personnes ayant fait un emploi abusif de stéroïdes androgènes anabolisants.

Certains effets indésirables associés à un surdosage chronique de stéroïdes androgènes anabolisants sont une prolongation des effets indésirables observés lorsque la testostérone est utilisée à des doses thérapeutiques. D'autres effets indésirables peuvent au contraire se manifester par des réactions inverses à celles qui sont attendues lorsque ces médicaments sont administrés à des fins thérapeutiques. Parmi les effets indésirables exacerbés, nouveaux ou inverses qui sont associés à un surdosage chronique de stéroïdes androgènes anabolisants, notons :

Appareil cardiovasculaire : arrêt cardiaque, cardiomyopathie hypertrophique, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, dyslipidémies.

SNC et effets psychiatriques : convulsions, manifestations psychiatriques graves (y compris, dépression majeure, manie, hypomanie, paranoïa, psychose, délire, hallucinations et hostilité).

Appareil reproducteur de la femme : hypertrophie clitoridienne, atrophie mammaire et irrégularités du cycle menstruel.

Foie : hépatotoxicité

Appareil reproducteur de l'homme : hypofertilité et infertilité.

Autres : masculinisation, voix plus grave (peut être permanent chez la femme), fermeture prématurée du cartilage de conjugaison avec un arrêt de la croissance chez l'enfant ou l'adolescent, et puberté précoce.

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt du médicament chez les personnes ayant pris des doses supratherapeutiques de testostérone (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dépendance*).

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

DEPO-TESTOSTERONE, en injection intramusculaire, fournit de la testostérone sous forme de cypionate et produit des taux de testostérone circulante qui avoisinent les concentrations physiologiques (soit de 10,4 à 34,6 nmol/L [de 300 à 1000 ng/dL]) observées chez les hommes jeunes et en santé.

Pharmacodynamie

La testostérone et l'hypogonadisme : Les androgènes endogènes, tels que la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT), sont responsables du développement et de la croissance des organes sexuels mâles ainsi que du maintien des caractères sexuels secondaires. Ils jouent donc un rôle dans la croissance et la maturation de la prostate, des vésicules séminales, du pénis et du scrotum; la distribution de la pilosité mâle au visage, au pubis, à la poitrine et aux aisselles; l'élargissement du larynx; l'épaississement des cordes vocales; le développement de la musculature corporelle; et la distribution des graisses.

L'hypogonadisme masculin résulte d'une carence en testostérone. Il se caractérise par une faible concentration sérique de testostérone et entraîne notamment les symptômes suivants : baisse de la libido accompagnée ou non d'impuissance, fatigue, manque d'énergie, état dépressif, régression des caractères sexuels secondaires et ostéoporose. L'hypogonadisme est un facteur de risque d'ostéoporose chez l'homme.

Effets généraux des androgènes : Les androgènes exogènes favorisent la rétention de l'azote, du sodium, du potassium et du phosphore et réduisent l'excrétion urinaire du calcium.

Les androgènes accroîtraient l'anabolisme des protéines et diminueraient le catabolisme de ces molécules. Le bilan azoté n'est amélioré que lorsque les apports calorique et protéique sont suffisants. Les androgènes stimuleraient la production de globules rouges en favorisant la production d'érythropoïétine.

Les androgènes sont également à l'origine de la poussée de croissance de l'adolescence et de l'arrêt subséquent de la croissance linéaire qui résulte de la soudure des cartilages de conjugaison des os longs. Chez les enfants, les androgènes exogènes accélèrent la croissance linéaire, mais peuvent causer une évolution disproportionnée de la maturation osseuse. L'utilisation prolongée de ces substances peut entraîner une soudure des cartilages de conjugaison des os longs et l'arrêt de la croissance.

Pendant l'administration d'androgènes exogènes, la libération de testostérone endogène peut être inhibée par rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire d'hormone lutéinisante (LH). Avec de fortes doses d'androgènes exogènes, la spermatogenèse peut également être inhibée par rétrocontrôle négatif sur la sécrétion hypophysaire d'hormone folliculostimulante (FSH).

Pharmacocinétique

Absorption : Le cypionate de testostérone est un ester de la testostérone. Or, l'estérification de celle-ci en position 17 en accroît la liposolubilité et en prolonge l'action grâce à un séjour plus long de la molécule dans l'organisme. Après avoir été injecté par voie intramusculaire, l'ester de testostérone contenu dans un excipient huileux est lentement absorbé dans la grande circulation puis est rapidement transformé en testostérone par hydrolyse dans le plasma.

Au cours d'une étude croisée avec répartition aléatoire portant sur 6 hommes en santé âgés de 20 à 29 ans, on a comparé les caractéristiques pharmacocinétiques d'une seule injection de 200 mg de cypionate de testostérone à celles d'une seule injection de 194 mg d'éнанthane de testostérone. La moyenne des concentrations sériques de testostérone a rapidement atteint le triple des valeurs basales (donc environ 1350 ng/dL) au bout de 24 heures puis a diminué graduellement jusqu'à la valeur de référence (soit quelque 500 ng/dL) au bout de 10 jours.

On a observé des résultats similaires au cours d'une étude clinique sur le traitement substitutif au moyen d'une seule injection intramusculaire de 200 mg de cypionate de testostérone chez 11 hommes hypogonadiques âgés de 28 à 74 ans. L'analyse des paramètres pharmacocinétiques a révélé que, dans le groupe, la moyenne des concentrations sériques de testostérone avait triplé au bout de 2 jours (1108 ± 440 ng/dL) et avait diminué graduellement jusqu'aux valeurs basales (360 ± 166 ng/dL) après 14 jours.

Il ressort de ces études de pharmacocinétique que l'administration de 200 mg de cypionate de testostérone toutes les 2 semaines a donné lieu à des taux sériques de testostérone supraphysiologiques, suivie d'une diminution graduelle de ces taux jusqu'à des valeurs caractérisant l'hypogonadisme au terme de l'intervalle posologique.

Distribution : Dans le sérum, la testostérone circulante est principalement liée à la globuline de transport des hormones sexuelles (SHBG) et à l'albumine. La testostérone liée à l'albumine s'en dissocie aisément, et on lui attribue une action biologique. Par contre, la fraction liée à la SHBG n'est pas considérée comme biodisponible. Dans le plasma, la testostérone est liée à 40 % environ à la SHBG; 2 % de la testostérone circule librement, tandis que la portion résiduelle est liée à l'albumine ou à d'autres protéines. Les parts active et inactive de l'androgène dépendent donc de la quantité de SHBG dans le sérum et de la concentration totale de testostérone.

Biotransformation : La documentation fait état d'une variation considérable de la demi-vie de la testostérone, soit un intervalle allant de 10 à 100 minutes.

La testostérone est convertie en divers 17-cétostéroïdes grâce à deux voies métaboliques. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'estradiol et la dihydrotestostérone (DHT). La DHT est produite sous l'action de la 5α -réductase, enzyme présente dans la peau, le foie et le tractus génito-urinaire de l'homme. L'estradiol, quant à lui, est formé sous l'action du complexe d'aromatase dans le cerveau, les tissus adipeux et les testicules. La DHT a une plus grande affinité de liaison pour la SHBG que la testostérone. Dans bien des tissus, l'activité de la testostérone dépend de sa réduction en DHT, laquelle se fixe aux protéines réceptrices du cytosol. Le complexe stéroïde-récepteur est transporté vers le noyau cellulaire, où il déclenche la transcription et les modifications cellulaires traduisant l'effet androgénique. Dans les tissus de l'appareil reproducteur,

une métabolisation supplémentaire de la DHT entraîne la formation du 3 α -androstane-17 β -diol et du 3 β -androstane-17 β -diol.

Excrétion : Environ 90 % d'une dose de testostérone injectée par voie intramusculaire est excrétée dans l'urine sous forme de glucuroconjugés et de sulfonoconjugés de la testostérone et de ses métabolites; quelque 6 % d'une dose est excrétée dans les selles, principalement sous forme non conjuguée. L'inactivation de la testostérone se produit principalement dans le foie.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), **à l'abri de la lumière.**

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination adéquate des aiguilles et des seringues : Tout le matériel d'injection utilisé doit être éliminé de façon sécuritaire conformément aux normes locales en matière d'écosalubrité.

Immédiatement après usage, placer les seringues et les aiguilles jetables dans un récipient prévu à cette fin ou dans un contenant imperforable. Le matériel ayant servi au traitement et les déchets générés doivent être entreposés et éliminés comme il se doit, afin de limiter tout risque pour autrui.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DEPO-TESTOSTERONE est offert en une seule teneur, soit 100 mg de cypionate de testostérone par mL.

Il est présenté en fioles de 10 mL renfermant **100 mg de cypionate de testostérone par mL.**

Un mL de la solution à 100 mg/mL renferme :

Cypionate de testostérone	100 mg
Alcool benzylique	9 mg
Benzoate de benzyle	0,1 mL
Huile de graine de coton	en quantité suffisante

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

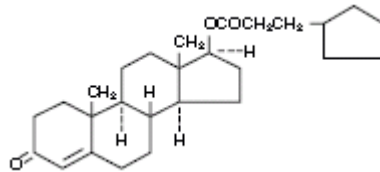
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : cypionate de testostérone

Nom chimique : androst-4-en-3-one,17-(3-cyclopentyl-1-oxopropoxy)-, (17 β)

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{27}H_{40}O_3$ et 412,61

Formule développée :



Propriétés

physicochimiques : Le cypionate de testostérone est l'ester oléo-soluble du 17 β -cyclo-pentylpropionate de testostérone. La testostérone est une poudre cristalline blanche ou crème, inodore ou presque, et stable au contact de l'air. Elle est insoluble dans l'eau et facilement soluble dans l'alcool, le chloroforme, le dioxane, l'éther et les huiles végétales.

ESSAIS CLINIQUES

On ne dispose d'aucun résultat d'étude clinique déterminante sur l'emploi de DEPO-TESTOSTERONE (cypionate de testostérone pour injection, USP); toutefois, des études cliniques ont été réalisées avec d'autres préparations de testostérone.

TOXICOLOGIE

Données recueillies chez l'animal

On a mis la testostérone à l'épreuve chez la souris et le rat; les modes d'administration étaient l'injection sous-cutanée et l'implantation. L'implant a produit chez la souris des tumeurs cervico-utérines qui ont formé des métastases dans certains cas. Certaines données portent à croire qu'en injectant de la testostérone à certaines souches de souris femelles, on les rend plus vulnérables à l'hépatome. On sait également que la testostérone fait augmenter le nombre de tumeurs et diminuer le degré de différenciation des carcinomes hépatiques induits chimiquement chez le rat.

Données recueillies chez l'humain

On a signalé des cas de carcinome hépatocellulaire chez les patients recevant des doses élevées d'androgènes pendant de longues périodes. Le retrait du médicament n'a pas toujours entraîné une régression des tumeurs.

RÉFÉRENCES

1. Schulte-Beerbuhl M, Nieschlag E. Comparison of testosterone, dihydrotestosterone, lutenizing hormone, and follicle-stimulating hormone in serum after injection of testosterone enanthate or testosterone cypionate. *Fertil Steril* 1980;33:201-3.
2. Behre HM, Wang C, Handelsman DJ, and Nieschlag E. Pharmacology of testosterone preparations. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Testosterone – Action, Deficiency, Substitution*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p. 405-44.
3. Nankin HR. Hormone kinetics after intramuscular testosterone cypionate. *Fertil Steril* 1987;47: 1004-9.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS *et al*. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1995-2010.
5. Medras M, Filus A, Jozkow P, Winowski J, Sicinska-Werner T. Breast cancer and long-term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 96:263-5.
6. Dresdale FC, Hayes JC. Potential dangers in the combined use of methandrostenolone and sodium warfarin. *J Med Soc N J* 1967; 64:609-12.
7. Pyorala K, Kekki M. Decreased anticoagulant tolerance during methandrostenolone therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:367-74.
8. Walle T, Walle K, Mathur RS, Palesch YY, Conradi EC. Propranolol metabolism in normal subjects: association with sex steroid hormones. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:127-32.
9. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J, Chavin KD. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003; 290:1500-4.
10. Donovan JL, DeVane CL, Lewis JG, Wang J, Ruan Y, Chavin KD, Markowitz JS. Effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) extract on plasma androgen concentrations in healthy men and women: A pilot study. *Phytotherapy Research* 2005;19:901-6.
11. Grumbach MM, Ducharme JR. Effects of androgens on fetal sexual development. *Fertil. Steril.* 1960;11:157-80.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

◆ DEPO-TESTOSTERONE

Cypionate de testostérone pour injection, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DEPO-TESTOSTERONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit DEPO-TESTOSTERONE parce que votre corps ne produit pas assez de testostérone. En langage médical, on appelle cette affection de l'hypogonadisme.

Les effets de ce médicament :

Après une injection dans la fesse, DEPO-TESTOSTERONE libère de la testostérone dans le sang. DEPO-TESTOSTERONE aide à produire une quantité normale de testostérone dans votre organisme.

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

- si vous êtes atteint d'un cancer de la prostate ou du sein (confirmé ou soupçonné par votre médecin);
- si vous avez de la difficulté à uriner parce que votre prostate a grossi;
- si vous avez une allergie connue ou une hypersensibilité à l'un des ingrédients de DEPO-TESTOSTERONE, y compris la testostérone USP qui est un dérivé chimique du soya (voir le nom de l'ingrédient médicinal et des ingrédients non médicinaux importants plus bas).

DEPO-TESTOSTERONE **NE DOIT PAS** être utilisé **chez les femmes**. Les femmes enceintes et celles qui allaitent sont tout particulièrement à risque. En effet, la testostérone peut être dommageable pour le bébé à naître.

L'ingrédient médicinal :

Cypionate de testostérone

Les ingrédients non médicinaux importants :

Alcool benzylique, benzoate de benzyle et huile de graine de coton

La présentation :

DEPO-TESTOSTERONE est offert en une seule teneur, soit 100 mg de cypionate de testostérone/mL.

DEPO-TESTOSTERONE se présente en fioles de 10 mL contenant chacune 100 mg de produit par mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

On dispose de très peu de renseignements issus d'études cliniques portant sur l'utilisation de testostérone chez des hommes âgés (> 65 ans) qui permettraient de prouver qu'un traitement de longue durée est sans danger.

L'emploi de DEPO-TESTOSTERONE n'est pas recommandé chez des personnes de moins de 18 ans.

DEPO-TESTOSTERONE peut affecter votre vision en entraînant une chorioretinopathie.

Il ne faut pas utiliser la testostérone pour essayer de perdre du poids et d'augmenter sa masse musculaire ni pour améliorer ses performances sportives, car il peut en résulter de graves problèmes de santé.

Il ne faut pas utiliser la testostérone pour traiter une dysfonction sexuelle ou l'infertilité masculine.

DEPO-TESTOSTERONE renferme de l'alcool benzylique. Utilisé comme agent de conservation, l'alcool benzylique a été associé à des effets indésirables graves, y compris le « syndrome de halètement » (difficulté à respirer, baisse de la tension artérielle, battements cardiaques lents) et la mort chez des enfants. Les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent être plus sujets aux manifestations de toxicité.

Grossesse : L'alcool benzylique traverse la barrière placentaire.

Consultez votre médecin avant d'utiliser DEPO-TESTOSTERONE si :

- vous avez de la difficulté à uriner parce que votre prostate a grossi (le risque d'augmentation de volume de la prostate ou de cancer prostatique est plus élevé chez les patients âgés);
- vous savez ou croyez que vous avez un cancer de la prostate;
- vous avez une maladie du foie, des reins ou du cœur;
- votre pression est haute (hypertension);
- vous faites du diabète;
- vous avez de la difficulté à respirer pendant que vous dormez (apnée du sommeil);
- vous souffrez de troubles du cœur ou des vaisseaux sanguins ou avez des antécédents de tels troubles, comme une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou la formation de caillots sanguins dans les poumons ou les jambes.

Abus et dépendance : DEPO-TESTOSTERONE renferme de la testostérone. La testostérone est un médicament contrôlé du fait que certaines personnes en font un emploi abusif (doses trop élevées), même si leur corps en produit suffisamment. L'emploi

abusif de testostérone peut causer de graves problèmes de santé, parfois même la mort (*voir Surdose*).

Les personnes qui ont fait un emploi abusif de testostérone peuvent présenter des symptômes de sevrage pendant des semaines ou des mois. Ces symptômes comprennent, mais sans s'y limiter : un changement de l'humeur ou de l'appétit ainsi que la fatigue, l'insomnie, la baisse du désir sexuel et une détérioration du fonctionnement des testicules ou des ovaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament ou des herbes médicinales, même s'ils sont en vente libre, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec DEPO-TESTOSTERONE :

- insuline
- corticostéroïdes
- propranolol
- warfarine

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'administration de DEPO-TESTOSTERONE est strictement réservée à un professionnel de la santé.

Durant votre traitement par DEPO-TESTOSTERONE, votre taux de testostérone dans le sang doit être surveillé régulièrement.

Posologie habituelle :

On injecte 200 mg par voie intramusculaire (dans un muscle) toutes les 2 semaines.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

L'emploi abusif (doses trop élevées) de testostérone pendant une longue période peut causer de graves problèmes de santé pouvant parfois entraîner la mort. Les effets indésirables peuvent toucher l'appareil cardiovasculaire, l'appareil reproducteur et le foie, ou se manifester par des effets psychiatriques graves.

Dose oubliée :

Si une dose de DEPO-TESTOSTERONE a été sautée, communiquez avec votre médecin pour planifier la prochaine injection.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, DEPO-TESTOSTERONE peut avoir des effets secondaires, y compris ceux-ci (qui concernent toutes les préparations de testostérone) :

- irritation, rougeur ou éruption cutanée au point d'injection;
- augmentation de la quantité d'antigène prostatique spécifique (PSA);
- augmentation de volume de la prostate (hyperplasie bénigne de la prostate);
- augmentation du nombre de globules rouges (hématocrite et quantité d'hémoglobine);
- acné;
- humeur changeante, dépression;
- érection prolongée ou douloureuse;
- sommeil perturbé par des difficultés respiratoires;
- agressivité ou comportement agressif;
- grossissement des seins et douleur aux seins;
- perte de cheveux et calvitie;
- hypertension;
- gain de poids;
- maux de tête, étourdissements;
- augmentation du rythme cardiaque ou battements cardiaques irréguliers, caillots sanguins dans les poumons ou les jambes.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de DEPO-TESTOSTERONE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Symptômes urinaires (p. ex. : envie plus ou moins fréquente / couleur différente de l'urine, gouttes d'urine résiduelles, douleur ou effort au moment d'uriner, faible jet, faible volume)		√	
Fréquent (après une utilisation prolongée)	Grossissement des seins ou douleur aux seins		√	
Peu fréquent	Gonflement des chevilles et des jambes (en présence de maladies du cœur, des reins ou du foie)			√
Peu fréquent	Érections trop fréquentes, trop persistantes ou douloureuses		√	
Peu fréquent	Troubles du foie se manifestant par des nausées, des vomissements et une coloration plus foncée ou jaunâtre de la peau			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Crise cardiaque : douleur thoracique en étai ou serrement, douleur aiguë dans la poitrine, toux avec crachement de sang ou essoufflement soudain			√
Peu fréquent	AVC : mal de tête intense soudain ou aggravation subite d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissement, trouble de la vue ou de l'élocution, ou faiblesse ou engourdissement dans le visage, un bras ou une jambe			√
Fréquence inconnue	Choriorétinopathie : vision trouble, tache aveugle, objets apparaissant plus petits ou déformation des lignes droites.		√	

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver DEPO-TESTOSTERONE à une température ambiante stable (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière.
Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette.

Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants. Celui-ci peut leur être dommageable.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.pfizer.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au : 1-800-463-6001.

Ce dépliant a été rédigé par
Pfizer Canada inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 12 juillet 2018

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - ou
 - **par la poste, au :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*