

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**MYLAN-FINASTERIDE HG

Comprimés de finastéride, USP

Comprimés enrobés par film à 1 mg

Inhibiteur de la 5  $\alpha$ -réductase de type II

**Mylan Pharmaceuticals ULC**  
85, chemin Advance  
Etobicoke, Ontario  
M8Z 2S6

Date de préparation : Le 11 juillet, 2014

**Numéro de contrôle : 175549**

## 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 .....   | 3  |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....                               | 4  |
| EFFETS INDÉSIRABLES.....   | 5  |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....                                | 7  |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....                                | 7  |
| SURDOSAGE .....  | 8  |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                    | 8  |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....         | 9  |
| <br>   |    |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....                    | 11 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                             | 11 |
| ÉTUDES CLINIQUES.....  | 12 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....                                     | 14 |
| PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN .....                                | 14 |
| PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL .....                                | 15 |
| TOXICOLOGIE .....  | 17 |
| RÉFÉRENCES .....   | 21 |
| <br>   |    |
| PART III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....               | 22 |

## Pr MYLAN-FINASTERIDE HG

Comprimés de finastéride, USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/<br>teneur | Tous Les Ingrédients non médicinaux   |
|-----------------------|------------------------------|---|
| Orale                 | Comprimés à 1 mg             | Lactose anhydre, amidon prégéliné<br><i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES,<br/>COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT<br/>pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> |

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-FINASTERIDE HG (comprimés de finastéride, USP), un inhibiteur de la 5  $\alpha$ -réductase de type II, est indiqué pour le traitement de la calvitie commune (alopécie androgénogénétique) chez les HOMMES dont la perte des cheveux au vertex et dans la région antéro-médiane du crâne est légère ou modérée. Des études cliniques ont été effectuées auprès d'hommes de 18 à 41 ans.

MYLAN-FINASTERIDE HG **n'est pas** indiqué chez les femmes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Études Cliniques) et les enfants.

#### CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-FINASTERIDE HG (finastéride) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Grossesse – Chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Contact avec le finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin);
- Hypersensibilité à l'un des composants du médicament.

MYLAN-FINASTERIDE HG (finastéride) n'est pas indiqué chez les femmes et les enfants.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

MYLAN-FINASTERIDE HG doit être administré avec prudence aux patients qui souffrent de troubles hépatiques étant donné que le finastéride est métabolisé dans le foie.

On devra exclure toute autre cause pouvant entraîner une alopécie avant de prescrire du finastéride. Le médecin traitant devrait réévaluer périodiquement l'efficacité et la durée du traitement.

Les médecins doivent demander à leurs patients de les aviser de tout changement au niveau des seins tel que bosses, douleur ou écoulement mammaires. Des changements au niveau des seins, y compris hypertrophie mammaire, sensibilité mammaire et néoplasme, ont été rapportés (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Risque accru de cancer de la prostate de haut grade avec les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase**

Dans l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) d'une durée de 7 ans, des hommes de 55 ans et plus, présentant initialement une prostate normale au toucher rectal et un taux d'APS  $\leq$  3,0 ng/mL et recevant du finastéride à raison de 5 mg/jour (soit 5 fois la dose de MYLAN-FINASTERIDE HG) ont présenté un risque plus élevé de cancer de la prostate de stade 8-10 sur l'échelle de Gleason (finastéride 1,8 % vs placebo 1,1 %). (Voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des résultats semblables ont été observés dans une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 4 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5  $\alpha$ -réductase (dutastéride, AVODART\*) [dutastéride 1 % vs placebo 0,5 %]. Les inhibiteurs de la 5  $\alpha$ -réductase pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate de haut grade. Il n'a pas été possible d'établir si l'effet des inhibiteurs de la 5  $\alpha$ -réductase sur la réduction du volume de la prostate, ou sur les facteurs reliés aux études, avait un impact sur les résultats de ces études.

### Populations particulières

#### **Femmes enceintes et femmes qui allaitent :**

Le finastéride n'est pas indiqué chez les femmes. Les femmes ne devraient pas manipuler de comprimés de MYLAN-FINASTERIDE HG écrasés ou brisés lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de l'être (voir CONTRE-INDICATIONS). En raison de la propriété inhérente aux inhibiteurs de la 5  $\alpha$ -réductase de type II, tel le finastéride, d'inhiber la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, le finastéride peut provoquer des anomalies des organes génitaux externes chez le fœtus de sexe masculin s'il est administré pendant la grossesse. On ne sait pas si le finastéride est excrété dans le lait maternel humain.

#### **Contact avec le finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin :**

Les femmes ne devraient pas manipuler de comprimés de MYLAN-FINASTERIDE HG écrasés ou brisés lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de l'être, à cause de la possibilité d'absorption du finastéride et des risques subséquents pour le fœtus de sexe masculin (voir Femmes enceintes et femmes qui allaitent). L'enrobage des comprimés de MYLAN-FINASTERIDE HG prévient le contact avec le principe actif au cours des manipulations dans les

---

\* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

conditions normales, pourvu que les comprimés ne soient pas brisés ou écrasés.

**Enfants :** MYLAN-FINASTERIDE HG n'est pas indiqué chez les enfants.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune étude clinique n'a été effectuée avec le finastéride chez les hommes âgés atteints de calvitie commune.

**Femmes ménopausées :** Les résultats d'une étude contrôlée par placebo menée pendant un an auprès de 137 femmes ménopausées en bonne santé atteintes d'alopecie androgénogénétique (âge variant de 41 à 60 ans) ont montré que le finastéride à raison de 1 mg une fois par jour n'a entraîné aucune amélioration de l'aspect de la chevelure.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

Le taux sérique moyen d'antigène prostatique spécifique (APS) est passé de 0,7 ng/mL avant le traitement, à 0,5 ng/mL après 12 mois de traitement, dans les études réalisées avec le finastéride à 1 mg auprès d'hommes âgés de 18 à 41 ans. De plus, les taux d'APS ont diminué d'environ 50 % dans des études cliniques menées avec le finastéride à 5 mg auprès d'hommes plus âgés atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). D'autres études sur le finastéride ont montré que ce médicament pouvait également réduire le taux sérique d'APS en présence d'un cancer de la prostate. Ces diminutions du taux sérique d'APS chez les patients traités avec le finastéride doivent être prises en considération au moment d'interpréter les valeurs d'APS. Toute hausse confirmée de la valeur la plus basse d'APS pendant un traitement avec le finastéride peut être un signe de cancer de la prostate et doit faire l'objet d'une évaluation, et ce, même si ce taux se situe dans les limites normales des hommes non traités avec un inhibiteur de 5  $\alpha$ -réductase. La non-observance du traitement avec le finastéride peut aussi modifier les résultats du dosage de l'APS.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets**

#### **indésirables**

Dans le traitement de la calvitie commune, le finastéride, dont l'innocuité a été évaluée au cours d'études cliniques regroupant plus de 3 200 hommes, est généralement bien toléré. Dans trois études multicentriques d'une durée de 12 mois, contrôlées par placebo et menées à double insu, dont les plans expérimentaux étaient comparables, le profil global d'innocuité du finastéride a été semblable à celui du placebo. Dans ces études, 1,7 % des 945 hommes traités avec le finastéride et 2,1 % des 934 hommes du groupe placebo ont dû abandonner le traitement en raison d'effets indésirables.

Dans ces études, les effets indésirables attribuables au médicament survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 % chez les hommes traités avec le finastéride ou le placebo ont été une diminution de la libido (1,8 % avec le finastéride, 1,3 % avec le placebo), des troubles de l'érection (1,3 %, 0,7 %) et des troubles de l'éjaculation (1,2 %, 0,7 %; principalement, une réduction du volume de l'éjaculat [0,8 %, 0,4 %]). L'analyse globale des effets indésirables sur le plan clinique a montré que 36 (3,8 %) des 945 hommes traités avec le finastéride ont rapporté avoir subi au moins un de ces effets indésirables, comparativement à 20 (2,1 %) des 934 hommes du groupe placebo ( $p = 0,04$ ). Ces effets indésirables ont disparu chez les hommes qui ont cessé de prendre le finastéride et chez la plupart de ceux qui ont

poursuivi le traitement. Dans une autre étude, on a constaté que le volume de l'éjaculat mesuré chez les patients traités avec le finastéride n'a pas été différent de celui des patients recevant le placebo (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacodynamie).

La fréquence de chacun des effets indésirables présentés ci-dessus s'est abaissée pour atteindre une valeur  $\leq 0,3$  % lors de la cinquième année de traitement avec le finastéride.

Dans le cadre de deux études portant sur l'alopecie localisée au vertex, un questionnaire d'auto-évaluation portant sur la fonction sexuelle a été remis aux patients afin d'identifier avec plus de précision tout changement observé à ce chapitre. Au 12<sup>e</sup> mois, des différences significatives sur le plan statistique ont été constatées pour 3 des 4 aspects abordés dans le questionnaire (appétit sexuel, érection et perception des problèmes d'ordre sexuel), entre les patients traités et ceux du groupe placebo. Cependant, aucune différence significative n'a été observée relativement à la satisfaction globale des sujets en ce qui concerne leur vie sexuelle.

### **Analyses de laboratoire**

Aucune différence n'a été observée dans les résultats des analyses courantes de laboratoire entre les patients recevant le placebo et ceux traités avec le finastéride.

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés après la commercialisation du produit. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles du système immunitaire :** réactions d'hypersensibilité, comme des éruptions cutanées, un prurit, de l'urticaire ou un oedème angioneurotique (notamment un gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage).

**Troubles psychiatriques :** dépression, diminution de la libido se poursuivant après l'arrêt du traitement.

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** dysfonction sexuelle (dysfonction érectile et troubles de l'éjaculation) se poursuivant après l'arrêt du traitement, sensibilité et hypertrophie mammaires, cancer du sein chez l'homme, douleur testiculaire, infertilité chez l'homme ou mauvaise qualité du sperme. Une normalisation ou une amélioration de la qualité du sperme a été constatée à l'arrêt du traitement avec le finastéride.

### **Études à long terme menées avec le finastéride à 5 mg dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate**

L'étude PCPT, une étude de 7 ans contrôlée par placebo, à double insu et avec répartition au hasard, a été menée auprès de 18 882 hommes en bonne santé, d'au moins 55 ans et présentant une prostate normale au toucher rectal et un taux d'APS  $\leq 3,0$  ng/mL. Les patients furent répartis en deux groupes de traitement : finastéride à 5 mg ou un placebo, quotidiennement. Les patients furent évalués chaque année au moyen d'un toucher rectal et d'un dosage de l'APS. Des biopsies furent effectuées en présence d'une élévation du taux d'APS, d'anomalies au toucher rectal ou à la fin de l'étude. Le taux de cancer de la prostate de stade 8-10 à l'échelle de Gleason était plus élevé chez les hommes traités avec le finastéride (1,8 %) qu'avec le placebo (1,1 %).

Des résultats semblables (cancer de la prostate de stade 8-10) ont été observés dans une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 4 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5  $\alpha$ -réductase (dutastéride, AVODART\*) [dutastéride 1 % vs placebo 0,5 %]. La portée clinique de ces observations relatives à l'utilisation du finastéride chez les hommes est inconnue. Aucun bénéfice clinique n'a été démontré chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et traités avec du finastéride à 5 mg. Le finastéride à 5 mg n'est pas approuvé pour la prévention du cancer de la prostate.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique n'a été observée. Le finastéride ne semble pas affecter de façon significative le système enzymatique lié au cytochrome P<sub>450</sub> responsable du métabolisme des médicaments. Les substances qui ont été testées chez l'homme comprennent l'antipyrine, la digoxine, le glyburide, le propranolol, la théophylline et la warfarine, sans que l'on ait noté d'interactions importantes sur le plan clinique. Cependant, les patients qui prennent des médicaments dont l'indice thérapeutique est restreint, comme la phénytoïne, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moment d'instaurer le traitement avec MYLAN-FINASTERIDE HG (finastéride).

### **Autres traitements concomitants**

Bien qu'aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'ait été effectuée, le finastéride a été administré à des doses de 1 mg ou plus dans des études cliniques en même temps que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l'acétaminophène, des alpha-bloquants, des benzodiazépines, des bêtabloquants, des bloqueurs des canaux calciques, des dérivés nitrés, des diurétiques, des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase (AINS) et des quinolones sans que l'on ait observé d'interactions médicamenteuses défavorables importantes sur le plan clinique.

### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les données cliniques indiquent que l'utilisation du finastéride chez les hommes âgés de 18 à 41 ans a diminué le taux moyen de l'antigène prostatique spécifique (APS), lequel est passé de 0,7 ng/mL avant le traitement à 0,5 ng/mL après le 12<sup>e</sup> mois de traitement. Lorsque le finastéride est utilisé pour traiter une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez les hommes âgés, les taux sériques d'APS diminuent d'environ 50 %. Jusqu'à ce que l'on obtienne des données plus complètes chez les hommes de plus de 41 ans qui ne souffrent pas d'HBP, on doit penser à doubler les valeurs obtenues lors du dosage de l'APS chez les hommes qui prennent le finastéride.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

La posologie recommandée de MYLAN-FINASTERIDE HG (finastéride) est de un comprimé à 1 mg, une fois par jour, avec ou sans aliments.

En général, il est nécessaire de poursuivre le traitement quotidien pendant au moins trois mois avant de constater une repousse des cheveux ou l'arrêt de la perte des cheveux. Il est

---

\* Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

recommandé de poursuivre l'utilisation du finastéride pour en tirer l'effet maximal. L'arrêt du traitement entraîne la réversibilité des effets obtenus au cours des 12 mois qui suivent.

### **Posologie dans les cas d'insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale à divers degrés (même dans les cas où la clairance de la créatinine n'est plus que de 0,15 mL/s [9 mL/min]) puisque les études pharmacocinétiques n'ont pas révélé de modification dans l'élimination du finastéride.

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée à l'heure habituelle, il ne faut pas prendre une dose supplémentaire. Seule la dose habituelle doit être prise.

## **SURDOSAGE**

Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence chez des sujets traités avec une dose unique de finastéride pouvant atteindre 400 mg ou avec des doses répétées pouvant atteindre 80 mg/jour pendant trois mois.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

MYLAN-FINASTERIDE HG (finastéride) est un inhibiteur compétitif et spécifique de la 5  $\alpha$ -réductase de type II, une enzyme intracellulaire responsable de la conversion d'un androgène, la testostérone, en dihydrotestostérone (DHT). Il existe deux isoenzymes de la 5  $\alpha$ -réductase, le type I et le type II, qui diffèrent chez la souris, le rat, le singe et l'homme. Chacune de ces isoenzymes s'exprime différemment selon le tissu et le stade de développement. Chez l'homme, la 5  $\alpha$ -réductase de type I est surtout présente dans les glandes sébacées de la plupart des régions de la peau, y compris dans le cuir chevelu, et dans le foie. Environ un tiers de la DHT présente dans la circulation est produite sous l'action de la 5  $\alpha$ -réductase de type I. D'autre part, la 5  $\alpha$ -réductase de type II se retrouve principalement dans la prostate, les vésicules séminales, les épидидymes et les follicules pileux, ainsi que dans le foie. C'est sous l'action de l'isoenzyme de type II que sont produits les deux tiers de la DHT présente dans la circulation.

Chez l'homme, le mode d'action du finastéride se manifeste par l'inhibition préférentielle de l'isoenzyme de type II. Des études de liaison *in vitro* exécutées sur des tissus endogènes (du cuir chevelu et de la prostate), qui portaient sur la propriété du finastéride d'inhiber l'une ou l'autre des isoenzymes, ont révélé que la sélectivité du finastéride pour la 5  $\alpha$ -réductase de type II est 100 fois plus grande que celle pour l'isoenzyme de type I (CI<sub>50</sub> = 500 nM et 4,2 nM pour les types I et II, respectivement). L'inhibition de l'action des deux isoenzymes par le finastéride s'accompagne d'une réduction qui conduit à la formation de dihydrofinastéride et d'un composé d'addition sous l'action du NADP<sup>+</sup>. La vitesse de renouvellement du complexe enzymatique est lente (la t<sub>1/2</sub> est d'environ 30 jours pour le complexe enzymatique de type II et de 14 jours pour le



complexe de type I).

Le finastéride ne possède aucune affinité pour les récepteurs androgéniques et n'exerce aucun effet androgénique, antiandrogénique, œstrogénique, antiœstrogénique ou progestatif.

L'inhibition de la 5  $\alpha$ -réductase de type II empêche la conversion, à la périphérie, de la testostérone en DHT, ce qui réduit significativement les concentrations de DHT dans le sérum et les tissus. Le finastéride réduit rapidement la concentration de DHT sérique, une baisse de 65 % de la DHT étant, en effet, observée moins de 24 heures après la prise d'un comprimé à 1 mg.

On trouve dans le cuir chevelu des hommes atteints de calvitie commune (alopécie androgénogénétique) de très petits follicules pileux et une concentration de DHT plus élevée que ce que l'on observe chez les hommes à la chevelure complète. L'administration de finastéride réduit les concentrations de DHT dans le cuir chevelu et le sérum. Grâce à cette action, le finastéride inhibe un facteur clé dans le développement de l'alopécie androgénogénétique chez les patients génétiquement prédisposés à cette affection.

### **Pharmacocinétique**

Dans une étude regroupant 15 hommes en bonne santé, la biodisponibilité moyenne du comprimé de finastéride à 1 mg a été de 65 % (valeurs extrêmes : 26 %- 170 %), d'après le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) relative à une dose de 5 mg administrée par perfusion intraveineuse pendant une période de 60 minutes. À la suite de l'administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne a été de 165 mL/min (valeurs extrêmes : 70-279 mL/min) et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre a été de 76 litres (valeurs extrêmes : 44-96 litres). Une autre étude a montré que la biodisponibilité du finastéride n'est pas affectée par les aliments.

Environ 90 % du finastéride dans la circulation est lié aux protéines plasmatiques. On a observé que le finastéride traverse la barrière hémato-encéphalique.

D'autres données sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie se retrouvent à la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

### **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Entreposer à la température ambiante 15°C - 30°C et protéger contre la lumière pour éviter la décoloration.

### **DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANIPULATION**

Les femmes ne doivent pas manipuler de comprimés MYLAN-FINASTERIDE HG écrasés ou brisés lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de l'être (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Contact avec le finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin).

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

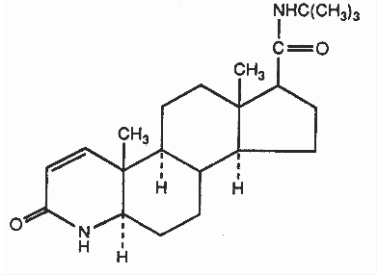
Le comprimé enrobé par film MYLAN-FINASTERIDE HG pour administration orale renferme 1 mg de finastéride et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, docusate sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, et amidon prégélifié.

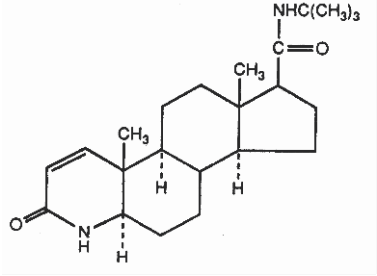
Le comprimé MYLAN-FINASTERIDE HG (finastéride) à 1 mg est rose orangé, enrobé par film, de forme octogonale, biconvexe, avec la gravure « F9 » sur une face du comprimé et « M » sur l'autre face. Disponible en plaquettes alvéolées de 4 x 7 comprimée, en flacons de 30 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

|                        |   |
|------------------------|---|
| Dénomination commune : | finastéride   |
| Nom chimique :         | N-(1,1-diméthyléthyl)-3-oxo-4-aza-5 $\alpha$ -androst-1-ène-17 $\beta$ -carboxamide |
| Formule moléculaire :  | C <sub>23</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                       |
| Poids moléculaire :    | 372,55 g/mol  |
| Formule développée :   |  |



|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Propriétés physicochimiques : | Le finastéride se présente sous forme de solide cristallin blanc ayant un point de fusion d'environ 257°C. Il est très soluble dans le chloroforme et les alcools volatils, mais presque insoluble dans l'eau (0,05 mg/mL à 25 °C). |
|-------------------------------|---|

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative de type en croisé, en insu, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements a été menée auprès de vingt-deux (22) sujets sains et à jeun de sexe masculin pour évaluer la bioéquivalence des comprimés MYLAN-FINASTERIDE HG (finastéride) à 1 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) par rapport aux capsules <sup>Pr</sup>PROPECIA<sup>®</sup> (finastéride) à 1 mg (Merck Frosst Canada Inc.) après l'administration d'une dose unique, par voie orale de 1 comprimé à 1 mg (1 x 1 mg). Les résultats sont présentés ci-dessous :

### RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

| Finastéride<br>(1 x 1 mg)<br>À partir de données mesurées<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV en %) |                         |                         |                                     |                                |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre  | À l'étude *             | Référence †             | Rapport des moyennes géométriques % | Intervalle de confiance à 90 % |
| AUC <sub>T</sub><br>(ng*hr/mL)   | 85,95<br>91,13 (33,0 %) | 84,57<br>88,13 (31,5 %) | 101,6 %                             | 97,22 %-106,23 %               |
| AUC <sub>I</sub><br>(ng*hr/mL)   | 93,71<br>101,3 (40,0 %) | 91,38<br>96,34 (37,4 %) | 102,6 %                             | 97,43 %-107,94 %               |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)  | 9,44<br>9,703 (23,1 %)  | 9,22<br>9,358 (19,7 %)  | 102,4 %                             | 96,02 %-109,28 %               |
| T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)  | 2,00 (1,00-4,00)        | 2,00 (1,00-5,00)        |                                     |                                |
| T <sub>1/2</sub> <sup>¶</sup> (h)  | 9,411 (40,2 %)          | 8,868 (37,5 %)          |                                     |                                |

\* MYLAN-FINASTERIDE HG en comprimés à 1 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).

† <sup>Pr</sup>PROPECIA<sup>®</sup> (finastéride) en comprimés à 1 mg (Merck Frosst Canada Ltd., Canada) a été acheté au Canada.

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (fourchette).

¶ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

### Études chez l'homme

L'efficacité du finastéride a été démontrée au cours de trois études menées chez 1 879 hommes âgés de 18 à 41 ans dont la perte de cheveux au vertex ou à la région fronto-médiane du crâne était légère ou modérée, et non complète. Dans ces études, la repousse des cheveux a été évaluée à l'aide de quatre paramètres : la numération des cheveux, l'appréciation d'après des photographies du cuir chevelu par un comité d'experts constitué de dermatologues, l'évaluation de l'investigateur et l'auto-évaluation du patient.

Dans les deux études menées chez des hommes dont la perte de cheveux était localisée au vertex, le traitement avec le finastéride a été poursuivi pendant 5 ans, et a entraîné une amélioration dès le 3<sup>e</sup> mois, comparativement aux valeurs initiales et au placebo. L'évaluation photographique et l'évaluation de l'investigateur ont permis d'observer un arrêt de la perte des cheveux chez respectivement 90 % et 93 % des patients ayant reçu du finastéride pendant 5 ans. De plus, dans le groupe traité avec le finastéride, une repousse a été constatée chez 65 % des hommes lors de la numération des cheveux (vs 0 % dans le groupe placebo), chez 48 % des hommes lors de l'évaluation photographique (vs 6 % dans le groupe placebo) et chez 77 % des hommes lors de l'évaluation de l'investigateur (vs 15 % dans le groupe placebo). Par ailleurs, dans le groupe

placebo, la perte des cheveux a été graduelle en fonction du temps chez 100 % des hommes selon la numération des cheveux (vs 35 % dans le groupe traité avec le finastéride), chez 75 % des hommes selon l'évaluation photographique (vs 10 % dans le groupe traité avec le finastéride) et chez 38 % des hommes selon l'évaluation de l'investigateur (vs 7 % dans le groupe traité avec le finastéride). En outre, l'auto-évaluation des patients a révélé une augmentation significative de la densité des cheveux, une réduction de la perte des cheveux et une amélioration de l'aspect de la chevelure chez les hommes ayant reçu pendant 5 ans un traitement au moyen du finastéride. Bien que l'amélioration la plus importante des paramètres capillaires chez les hommes traités avec le finastéride, comparativement aux valeurs initiales, ait été observée après 2 ans et qu'elle ait été moins importante par la suite (p. ex. une augmentation de 88 cheveux dans une zone représentative de 5,1 cm<sup>2</sup> après 2 ans, comparativement à une augmentation de 38 cheveux après 5 ans), la perte des cheveux chez les patients du groupe placebo a augmenté progressivement comparativement aux valeurs initiales (réduction de 50 cheveux après 2 ans et de 239 cheveux après 5 ans). Par conséquent, d'après les résultats obtenus à l'aide des quatre paramètres d'évaluation, la différence entre les groupes a continué de s'accroître pendant les 5 années des études.

L'étude de 12 mois menée chez des hommes atteints d'alopécie dans la région fronto-médiane du cuir chevelu a aussi démontré, à l'aide des mesures décrites ci-dessus, une augmentation significative du nombre de cheveux et une amélioration de l'aspect de la chevelure.

Une étude contrôlée par placebo a été menée pendant 48 semaines dans le but d'évaluer l'effet du finastéride sur les différentes phases du cycle pileux, soit la phase de croissance (anagène) et la phase de repos (télogène), chez 212 hommes présentant une alopécie androgénogénétique au vertex. Le nombre total de cheveux, le nombre de cheveux télogènes et le nombre de cheveux anagènes ont été mesurés dans une zone cible de 1 cm<sup>2</sup> du cuir chevelu, au début de l'étude et après 48 semaines de traitement. On a observé un accroissement du nombre de cheveux anagènes chez les patients traités avec le finastéride, comparativement à une perte de cheveux de ce type chez les patients du groupe placebo. Après 48 semaines, le nombre total de cheveux avait augmenté de 17, et le nombre de cheveux anagènes, de 27, chez les hommes ayant reçu du finastéride, comparativement au placebo. Cette augmentation du nombre de cheveux anagènes, comparativement au nombre total de cheveux, a entraîné un accroissement net de 47 % du rapport cheveux anagènes/cheveux télogènes après 48 semaines chez les hommes qui prenaient du finastéride, comparativement au placebo. Ces résultats démontrent clairement que le traitement au moyen du finastéride favorise la transition progressive des follicules pileux à la phase de croissance active.

En résumé, ces études ont démontré que le traitement avec le finastéride favorise la repousse et enrayer la perte des cheveux chez les hommes atteints d'alopécie androgénogénétique.

### **Études chez la femme**

Lors d'une étude contrôlée par placebo d'une durée de 12 mois (n = 137), le finastéride s'est révélé inefficace chez des femmes ménopausées atteintes d'alopécie androgénogénétique. On n'a observé aucune amélioration chez ces femmes lors de la numération des cheveux, de l'auto-évaluation des patientes, de l'évaluation de l'investigateur et de l'évaluation photographique, comparativement aux résultats obtenus avec le placebo (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

#### Pharmacocinétique

##### Absorption

La biodisponibilité de la forme orale du finastéride est environ 65 % de celle de la forme intraveineuse. Les aliments n'affectent pas la biodisponibilité de ce médicament. Les concentrations plasmatiques maximales de finastéride sont atteintes environ 1 à 2 heures après l'administration, et l'absorption du médicament est complétée après 6 à 8 heures.

##### Distribution

L'administration de doses multiples est suivie d'une phase d'accumulation lente du finastéride. Après l'administration de doses de 1 mg/jour de finastéride ayant permis d'atteindre l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de finastéride, atteintes 1 ou 2 heures après l'administration, ont été de 9,2 ng/mL (valeurs extrêmes : 4,9-13,7 ng/mL), l'aire sous la courbe (ASC) [0-24 heures] étant de 53 ng•h/mL (valeurs extrêmes : 20-154 ng•h/mL) et la demi-vie terminale moyenne étant de 4,8 heures (valeurs extrêmes : 3,3-13,4 heures).

On a décelé du finastéride dans le liquide céphalorachidien de patients traités durant une période de 7 à 10 jours avec le finastéride. Néanmoins, le finastéride ne semble pas se concentrer de façon préférentielle dans le liquide céphalorachidien.

##### Métabolisme

Le finastéride est principalement métabolisé sous l'action du cytochrome P450 du sous-groupe 3A4. Après la prise par voie orale chez l'homme d'une dose de finastéride marquée au <sup>14</sup>C, on a identifié deux métabolites du finastéride dont l'activité inhibitrice sur la 5  $\alpha$ -réductase représente une faible proportion de l'activité inhibitrice totale.

##### Élimination

Après l'administration orale chez l'homme d'une dose de finastéride marquée au <sup>14</sup>C, 39 % en moyenne (valeurs extrêmes : 32 %-46 %) de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de métabolites (la quantité de médicament excrétée dans l'urine sous forme inchangée était à peu près nulle) et 57 % (valeurs extrêmes : 51 %-64 %) a été excrétée dans les fèces. Le principal métabolite isolé dans l'urine a été l'acide monocarboxylique; la quantité de médicament recouvrée sous forme inchangée était à peu près nulle. Le métabolite monohydroxylé comportant une chaîne latérale t-butyle a été isolé du plasma. L'activité inhibitrice de ces métabolites sur la 5  $\alpha$ -réductase équivaut tout au plus à 20 % de celle du finastéride.

La vitesse d'élimination du finastéride est diminuée chez les patients âgés. La demi-vie terminale moyenne du finastéride chez les hommes de 18 à 60 ans est d'environ 5 ou 6 heures, alors qu'elle est d'environ 8 heures chez les hommes de plus de 70 ans. Ces résultats n'ayant aucune valeur significative sur le plan clinique, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients âgés.

### **Patients présentant une insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans les cas d'insuffisance rénale chronique, avec des clairances de la créatinine s'échelonnant entre 0,15 et 0,92 mL/s (9,0 et 55 mL/min), l'ASC, la concentration plasmatique maximale, la demi-vie et la fixation aux protéines après une dose unique de finastéride marqué au <sup>14</sup>C ont été semblables aux valeurs obtenues chez des volontaires en bonne santé. On a observé une diminution de l'excrétion urinaire des métabolites chez les insuffisants rénaux. Cette diminution était associée à une augmentation de l'excrétion fécale des métabolites. On a également observé une augmentation significative des concentrations plasmatiques de métabolites chez les insuffisants rénaux (augmentation de 60 % de l'ASC de la radioactivité totale). Cependant, le finastéride a été bien toléré chez les hommes dont la fonction rénale était normale et qui ont reçu des doses pouvant atteindre 80 mg/jour pendant 12 semaines, bien que l'on puisse présumer que la concentration de métabolites chez ces patients était beaucoup plus élevée.

### **Pharmacodynamie**

Par rapport au placebo, le finastéride n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques de cortisol, d'hormone thyroïdienne ou de thyroxine ni sur le profil lipidique (c'est-à-dire les taux de cholestérol total, de lipoprotéines de basse densité, de lipoprotéines de haute densité et de triglycérides) ou sur la densité minérale osseuse. Au cours des études avec le finastéride, on n'a observé aucune modification significative sur le plan clinique des taux d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculo-stimulante (FSH), d'œstradiol ou de prolactine. La stimulation des taux de LH et de FSH par la gonadolibérine (GnRH) n'a pas été altérée, indiquant que le processus de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-testiculaire n'était pas affecté par le finastéride. Par rapport au placebo, les taux sériques de testostérone ont augmenté d'environ 10 % à 15 %, tout en demeurant dans les limites physiologiques.

Dans une étude menée chez des hommes en bonne santé ayant reçu du finastéride à raison de 1 mg/jour, on a observé après 48 semaines une diminution du volume de l'éjaculat de 0,3 mL (-11 %; valeur médiane) comparativement à 0,2 mL (-8 %) dans le groupe placebo. Deux autres études ont montré que le finastéride, administré à des doses 5 fois plus élevées que la posologie habituelle de finastéride, soit 5 mg par jour, a entraîné une réduction médiane significative du volume de l'éjaculat d'environ 0,5 mL (-25 %) comparativement au placebo, cette diminution étant réversible après l'interruption du traitement.

Il semble que le finastéride inhibe le métabolisme des stéroïdes C<sub>19</sub> et C<sub>21</sub> et qu'il exerce ainsi un effet inhibiteur sur l'activité de la 5 α-réductase hépatique et périphérique de type II. Les concentrations des métabolites sériques de la DHT, soit les glucuronides de l'androsténiol et de l'androstérone, ont aussi été réduites de façon significative. Ce schéma métabolique est semblable à celui observé chez les sujets atteints d'un déficit héréditaire en 5 α-réductase de type II qui ont des taux nettement abaissés de DHT et qui ne sont pas atteints de calvitie commune.

## **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL**

La capacité du finastéride d'inhiber la 5 α-réductase de type II et de bloquer la formation de DHT *in vivo* a été démontrée chez le chien et le rat normaux. Des études ont été menées pour mettre en évidence une diminution des concentrations prostatiques de DHT ou une réduction du volume de la prostate. Quatre heures après une injection sous-cutanée de 0,1 mg de finastéride, une diminution de la concentration prostatique de DHT a été observée chez le rat. Chez le chien,

un traitement avec le finastéride administré par voie orale à la dose de 1 mg/kg, fractionnée en quatre prises pendant une période de 18 heures, a entraîné une diminution de la concentration prostatique de DHT, 6 heures après la dernière administration. Ces études ont donc permis de démontrer que le finastéride est efficace pour bloquer la formation de DHT *in vivo*.

Les concentrations moins élevées de DHT ont également entraîné une diminution du volume de la prostate. Une réduction du volume de la prostate a été observée chez des chiens adultes normaux auxquels on avait administré du finastéride à raison de 1 mg/kg/jour par voie orale pendant 6 semaines. En comparant le volume de la prostate avant et après le traitement, on a pu démontrer que le finastéride entraînait une réduction de plus de 40 % du volume de la prostate. On a noté un effet analogue chez le rat mâle immature castré et traité avec de la testostérone. Le finastéride, administré par voie orale à raison de 0,1 mg/jour, a inhibé de façon significative l'effet de la testostérone exogène sur la croissance des glandes sexuelles annexes. Cette observation a été attribuée à l'inhibition spécifique de la 5  $\alpha$ -réductase de type II étant donné que le finastéride administré à raison de 2,5 mg/jour n'a pas inhibé la capacité de la DHT exogène à stimuler la croissance des vésicules séminales et de la prostate ventrale chez les animaux traités.

Le finastéride ne possède pas d'activité antiandrogénique directe comme le révèle son absence d'affinité pour les récepteurs androgéniques dans le cytosol prostatique chez le rat. Le finastéride à des concentrations allant jusqu'à  $10^{-4}$  M n'a pas empêché la fixation de la  $^3\text{H}$ -DHT alors que la DHT non marquée l'a fait à une  $\text{CI}_{50}$  de 2,9 nM.

Des tests courants effectués chez le rat, la souris et le lapin ont démontré que le finastéride n'inhibe pas la sécrétion de la gonadotrophine ni ne possède d'activités antioestrogénique, utérotrone, antiprogestative, androgénique ou progestative. Ces données concordent avec l'hypothèse selon laquelle le finastéride inhiberait spécifiquement la 5  $\alpha$ -réductase de type II et qu'il serait dépourvu d'autres effets hormonaux.

On a administré du finastéride à des chiens à raison de 40 mg/kg/jour, par voie orale, pendant 28 jours en vue d'évaluer l'hépatotoxicité. La détermination des concentrations de transaminases sériques, ALAT (SGPT) et ASAT (SGOT), n'a révélé d'augmentation ni de l'une ni de l'autre dans le sang veineux des chiens, ce qui démontre que le finastéride n'entraîne pas de lésions hépatiques.

Des études pharmacologiques supplémentaires ont été menées pour évaluer les effets du finastéride sur divers organes et paramètres biologiques. Aucune modification importante n'a été constatée au niveau des fonctions rénale, gastrique ou respiratoire chez le chien, ni au niveau de l'appareil cardiovasculaire chez le chien et le rat.



## TOXICOLOGIE

**TABLEAU 1**  
**Toxicité aiguë**

| Espèce        | Sexe    | Voie d'administration du finastéride | DL <sub>50</sub> (mg/kg) |
|---------------|---------|--------------------------------------|--------------------------|
| <b>Souris</b> | Mâle    | Orale                                | 596                      |
|               | Femelle | Orale                                | 486                      |
|               | Mâle    | Intrapéritonéale                     | 391                      |
|               | Femelle | Intrapéritonéale                     | 372                      |
| <b>Rat</b>    | Mâle    | Orale                                | 967                      |
|               | Femelle | Orale                                | 418                      |
|               | Mâle    | Intrapéritonéale                     | 1 027                    |
|               | Femelle | Intrapéritonéale                     | 885                      |
|               | Mâle    | Sous-cutanée                         | > 2 000                  |
|               | Femelle | Sous-cutanée                         | > 2 000                  |
| <b>Chien</b>  | Mâle    | Orale                                | > 1 000                  |

### Études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique

Les modifications attribuables au finastéride observées chez les animaux de laboratoire traités sont présentées dans le tableau 2.

**TABLEAU 2**  
**Finastéride**  
**Organes cibles évalués dans les études chez l'animal**

| Modifications attribuables au traitement   | Espèce | Posologie sans effet (mg/kg/jour) |
|--|--------|-----------------------------------|
| Vacuolisation de l'épididyme (tête)  | Rat    | 0,1                               |
| Testicules – hyperplasie à cellules de Leydig<br>– adénomes à cellules de Leydig | Rat    | 20                                |
|  | Souris | 2,5                               |
|  | Souris | 25                                |
| Foie – augmentation du poids   | Souris | 2,5                               |
|  | Rat    | 5                                 |
|  | Chien  | 15                                |
| Thyroïde – augmentation du poids   | Rat    | 5                                 |
| Élévation de la phosphatase alcaline sérique                                     | Chien  | 5                                 |

Une posologie sans effet a nettement été définie pour la plupart des modifications attribuables au médicament observées chez les animaux de laboratoire. De plus, la plupart des effets secondaires reliés au traitement peuvent être regroupés en trois grandes catégories à la lumière des connaissances actuelles sur les modifications provoquées par le médicament (tableau 3).

**TABLEAU 3****Modifications attribuables au traitement observées chez les animaux de laboratoire**

| <b>Modifications attribuables au traitement</b>   | <b>Espèce</b>                           |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dues à l'inhibition de la 5 <math>\alpha</math>-réductase</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Réduction du poids des glandes sexuelles annexes</li> <li>– Épидidyme (tête), vacuolisation</li> <li>– Effets sur le développement du fœtus mâle</li> <li>– Diminution de la fertilité chez le mâle</li> </ul> </li> </ul> | Rat, souris, chien<br>Rat<br>Rat<br>Rat |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dues à une altération de l'équilibre endocrinien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hyperplasie à cellules de Leydig</li> <li>– Adénomes à cellules de Leydig</li> </ul> </li> </ul>  | Rat, souris<br>Souris                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dues à l'induction des enzymes contribuant au métabolisme du médicament</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Augmentation du poids du foie</li> <li>– Augmentation du poids de la thyroïde</li> </ul> </li> </ul>   | Souris, rat, chien<br>Rat               |

**Carcinogénèse**

Aucun indice de la présence d'effets cancérogènes n'a été observé au cours d'une étude de 24 mois chez des rats recevant du finastéride à une posologie pouvant atteindre 320 mg/kg/jour (16 000 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain).

Dans une étude de 19 mois sur le pouvoir cancérogène du finastéride chez la souris, une augmentation significative sur le plan statistique ( $p \leq 0,05$ ) de la fréquence d'adénomes testiculaires à cellules de Leydig a été observée à une posologie de 250 mg/kg/jour (12 500 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain); aucun adénome n'a été décelé chez des souris ayant reçu du finastéride à raison de 2,5 ou de 25 mg/kg/jour (soit 125 et 1 250 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain, respectivement [tableau 2]).

On a observé une augmentation de la fréquence d'hyperplasie à cellules de Leydig chez les souris à une posologie de 25 mg/kg/jour et chez les rats à une posologie  $\geq 40$  mg/kg/jour (soit 1 250 et  $\geq 2 000$  fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain, respectivement).

Une corrélation positive a été mise en évidence entre la prolifération des cellules de Leydig et l'augmentation du taux sérique d'hormone lutéinisante (LH) [2 à 3 fois la valeur témoin] chez les rats et les souris traités avec des doses élevées de finastéride (tableau 2).

Aucune modification des cellules de Leydig attribuable au médicament n'a été observée chez les rats ou les chiens traités avec le finastéride pendant 12 mois, à des posologies de 20 mg/kg/jour et de 45 mg/kg/jour (soit 1 000 et 2 250 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain, respectivement), ou chez les souris traitées pendant 19 mois, à une posologie de 2,5 mg/kg/jour (soit 125 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain [tableau 2]).

### **Études sur la mutagenèse**

On n'a observé aucun effet mutagène au cours des tests suivants : épreuve de mutagenèse bactérienne *in vitro*, épreuve de mutagenèse sur des cellules de mammifères et épreuve par élution alcaline *in vitro*. La recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois mises en contact avec des concentrations élevées (450 à 550  $\mu\text{mol}$ ) de finastéride a révélé une légère augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques. De telles concentrations correspondent à environ 18 000 à 22 000 fois les concentrations plasmatiques maximales obtenues chez l'homme après l'administration d'une dose totale de 1 mg. De plus, les concentrations (450 à 550  $\mu\text{mol}$ ) utilisées dans les études *in vitro* ne peuvent être atteintes dans l'organisme. Au cours d'une étude sur la recherche d'aberrations chromosomiques *in vivo* chez la souris, aucune augmentation des aberrations chromosomiques attribuables au traitement n'a été signalée à la dose maximale tolérée de finastéride (250 mg/kg/jour; soit 12 500 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain).

### **Études sur la reproduction**

On n'a observé aucun effet sur la fécondité, le nombre de spermatozoïdes ni le volume de l'éjaculat chez des lapins mâles ayant atteint leur maturité sexuelle, traités avec le finastéride à raison de 80 mg/kg/jour (soit 4 000 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain) pendant une période allant jusqu'à 12 semaines.

Chez des rats mâles ayant atteint leur maturité sexuelle et ayant reçu la même posologie de finastéride, il n'y a eu aucun effet important sur la fécondité après 6 ou 12 semaines de traitement; cependant, lorsqu'on a poursuivi le traitement pendant une période pouvant aller jusqu'à 24 ou 30 semaines, on a noté une diminution manifeste de la fécondité et de la prolificité ainsi qu'une diminution concomitante importante du poids des vésicules séminales et de la prostate. Tous ces effets ont disparu dans les six semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

La diminution de la fécondité chez le rat traité avec le finastéride est attribuable aux effets du médicament sur les organes sexuels annexes (prostate et vésicules séminales) et à l'incapacité subséquente de former un bouchon séminal. Le bouchon séminal, essentiel à une fécondité normale chez le rat, n'existe pas chez l'homme. Aucun effet sur les testicules ou sur l'aptitude à l'accouplement attribuable au médicament n'a été observé chez le rat ou le lapin.

### **Études sur l'embryogenèse**

On a observé un hypospadias proportionnel à la dose, à une fréquence de 3,6 % à 100 %, chez la progéniture mâle des rates gravides qui ont reçu du finastéride à des posologies variant de 100  $\mu\text{g/kg/jour}$  à 100 mg/kg/jour (soit de 5 à 5 000 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain). En outre, les rates gravides qui ont reçu du finastéride à une posologie  $\geq 30 \mu\text{g/kg/jour}$  (soit  $\geq 1,5$  fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain) ont donné naissance à des rats mâles présentant un poids réduit de la prostate et des vésicules séminales, un retard dans la formation du sillon balano-préputial et une gynécomastie transitoire tandis que celles qui avaient reçu une posologie  $\geq 3 \mu\text{g/kg/jour}$  (soit environ le cinquième de la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain) ont donné naissance à des rats mâles ayant un espace anogénital réduit. La période critique au cours de laquelle ces effets peuvent être provoqués a été définie chez le rat comme étant les 16<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> jours de gestation.

Les modifications décrites ci-dessus sont les effets pharmacologiques prévus des inhibiteurs de la 5  $\alpha$ -réductase de type II. Bon nombre de ces modifications, tel l'hypospadias, observées chez les

rats mâles exposés *in utero* au finastéride, sont semblables à celles rapportées chez les enfants de sexe masculin présentant un déficit héréditaire en 5  $\alpha$ -réductase de type II. Aucun effet n'a été observé chez la progéniture femelle exposée *in utero* au finastéride, quelle que soit la dose.

L'administration du finastéride à des rates au cours de la dernière phase de gestation et pendant la lactation a entraîné une légère diminution de la fécondité chez la première génération de la progéniture mâle (3 mg/kg/jour; soit 150 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain). Aucune anomalie congénitale n'a été observée chez la première génération de la progéniture, mâle et femelle, résultant de l'accouplement de femelles non traitées avec des rats mâles traités avec le finastéride (80 mg/kg/jour; soit 4 000 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain).

Aucun signe de malformation n'a été décelé chez des fœtus de lapins exposés au finastéride *in utero* du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation, à des posologies pouvant atteindre 100 mg/kg/jour (soit 5 000 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain).

Les effets *in utero* du finastéride durant les périodes embryonnaire et fœtale ont été évalués (du 20<sup>e</sup> au 100<sup>e</sup> jour de gestation) chez le singe rhésus, une espèce dont le développement s'apparente plus à celui de l'humain, en comparaison du rat ou du lapin. L'administration intraveineuse de finastéride à des guenons gravides, à des doses allant jusqu'à 800 ng/jour (au moins 750 fois la concentration jugée la plus élevée dans le sperme d'un homme traité à la posologie de 1 mg/jour et à laquelle une femme enceinte peut être exposée) n'a entraîné aucune anomalie chez le fœtus mâle. Les résultats d'une autre étude confirment que le singe rhésus constitue un modèle animal adéquat pour l'étude du développement fœtal chez l'humain. En effet, l'administration orale de doses très élevées de finastéride (2 mg/kg/jour; soit 100 fois la posologie de 1 mg/jour recommandée chez l'humain ou environ 12 millions de fois la concentration de finastéride jugée la plus élevée dans le sperme d'un homme traité à la posologie de 1 mg/jour) à des guenons gravides a entraîné des anomalies des organes génitaux externes chez les fœtus mâles. Aucune autre anomalie reliée au finastéride n'a été observée chez les fœtus mâles et aucune anomalie n'a été observée chez les fœtus femelles, quelle que soit la dose administrée.

## RÉFÉRENCES

1. Drake L, Hordinsky M, Fiedler V, Swinehart J, Unger WP, Cotterill PC, Thiboutot DM, Lowe N, Jacobson C, Whiting D, Stieglitz S, Kraus SJ, Griffin EI, Weiss D, Carrington P, Gencheff C, Cole GW, Pariser DM, Epstein ES, Tanaka W, Dallob A, Vandormael K, Geissler L, Waldstreicher J. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(4):550-4.
2. Kaufman KD, DeVillez R, Roberts J, Fiedler V, Olsen E, Imperato-McGinley J, Whiting D, Shupack J, Stough D, Rietschel R, Savin R, Bergfeld W, Muller S, Millikan L, Canfield D, Jacobsen CA, Binkowitz B, Gormley GJ. Rahway, NJ. A 12-month pilot clinical study of the effects of finasteride on men with male pattern baldness (Abstract). Society for Investigative Dermatology Annual Meeting, April 1994, Baltimore, U.S.A.
3. Kaufman KD for the Finasteride Male Pattern Baldness Study Group. Clinical studies on effects of oral finasteride, a Type 2 5 $\alpha$ -reductase inhibitor, on scalp hair in men with male pattern baldness (Abstract). Tricontinental Meeting of Hair Research Societies, October 1995.
4. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, De Villez R, Bergfeld W, Price VH, Van Neste D, Roberts JL, Hordinsky M, Shapiro J, Binkowitz B, Gormley GJ, Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(4 Pt.1):578-89.
5. Leyden J, Dunlap F, Miller B, Winters P, Lebwohl M, Hecker D, Kraus S, Baldwin H, Shalita A, Draelos Z, Markou M, Thiboutot D, Rapaport M, Kang S, Kelly T, Pariser D, Webster G, Hordinsky M, Rietschel R, Katz HI, Terranella L, Best S, Round E, Waldstreicher J. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(6 Pt.1):930-7.
6. Rhodes L, Harper J, Uno H, Gaito G, Audette-Arruda J, Kurata S, Berman C, Primka R, Pikounis B. The effects of finasteride (PROSCAR<sup>®</sup>) on hair growth, hair cycle stage, and serum testosterone and dihydrotestosterone in adult male and female stump-tail macaques (*Macaca arctoides*), *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):991-6.
7. Van Neste D, Fuh V, Sanchez-Pedreno P, Lopez-Bran E, Wolff H, Whiting D, Roberts J, Kopera D, Stene JJ, Calvieri S, Tosti A, Prens E, Guarrera M, Kanojia P, He W, Kaufman KD. Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2000;143(4):804-10.
8. Waldstreicher J, Fiedler V, Hordinsky M, Swinehart JM, Thiboutot D, Unger W, Lowe NJ, Jacobson C, Stieglitz S, Krauss SJ, Weiss D, Carrington PR, Gencheff CA, Cole G, Drake L, Pariser DM, Epstein ES, Tanaka WK, Dallob A, Moore E, nguyen HH, Binkowitz B, Kaufman KD, Gormley GJ. Rahway, NJ. Effects of finasteride on dihydrotestosterone content of scalp skin in men with male pattern baldness (Abstract). Society for Investigative Dermatology Annual Meeting, April 1994, Baltimore, U.S.A.
9. Pr<sup>®</sup>PROPECIA<sup>®</sup> Product Monograph, Merck Canada Ltd., Control No. 162865, Mars 21, 2013.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr MYLAN-FINASTERIDE HG  
Comprimés de finastéride, USP**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-FINASTERIDE HG et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de MYLAN-FINASTERIDE HG. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**MYLAN-FINASTERIDE HG EST UN MÉDICAMENT RÉSERVÉ AUX HOMMES.**

**Les raisons d'utiliser ce médicament**

MYLAN-FINASTERIDE HG est utilisé pour le traitement de la calvitie commune (connue aussi sous le nom d'alopecie androgénogénétique).

**Les effets de ce médicament**

Le finastéride bloque l'action d'une enzyme importante (la 5  $\alpha$ -réductase de type II) qui intervient dans la régulation des follicules pileux et abaisse les concentrations de dihydrotestostérone (DHT) dans le cuir chevelu, l'une des causes principales de la perte des cheveux chez l'homme.

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

Ne prenez pas MYLAN-FINASTERIDE HG si vous croyez être allergique à l'un des ingrédients du médicament.

Les femmes et les enfants ne doivent pas prendre MYLAN-FINASTERIDE HG. Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas prendre MYLAN-FINASTERIDE HG (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse).

**L'ingrédient médicinaux**

Finastéride

**Les ingrédients non médicinaux importants**

Lactose anhydre, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, docusate sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et amidon prégélifié.

**Les formes posologiques**

Chaque comprimé MYLAN-FINASTERIDE HG enrobé par film renferme 1 mg de finastéride.

**MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT d'utiliser MYLAN-FINASTERIDE HG, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien** de tout problème médical passé ou présent, en particulier s'il s'agit d'une maladie du foie, et des allergies dont vous souffrez.

Le finastéride (dose de finastéride équivalant à 5 fois celle de MYLAN-FINASTERIDE HG) peut augmenter le risque d'avoir une forme plus grave de cancer de la prostate.

**Grossesse**

**Les femmes ne doivent pas prendre MYLAN-FINASTERIDE HG et ne doivent pas manipuler de comprimés MYLAN-FINASTERIDE HG écrasés ou brisés lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de l'être.** Si l'ingrédient actif de MYLAN-FINASTERIDE HG est absorbé par la bouche ou à travers la peau par une femme enceinte d'un fœtus de sexe masculin, il existe un risque que le bébé présente des anomalies des organes génitaux à la naissance. Les comprimés MYLAN-FINASTERIDE HG sont enrobés et assurent la prévention de tout contact avec l'ingrédient actif au cours de manipulations dans des conditions normales, pourvu que les comprimés ne soient ni écrasés ni brisés. Toute femme enceinte qui entre en contact avec l'ingrédient actif de MYLAN-FINASTERIDE HG devrait consulter un médecin.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Il n'y a habituellement aucune interaction entre le finastéride et d'autres médicaments. Vous devriez cependant toujours informer votre médecin de tout médicament que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre, y compris ceux que vous pouvez obtenir en vente libre.

**Le finastéride peut interférer avec votre taux sanguin d'APS (antigène prostatique spécifique) qui est utilisé pour dépister le cancer de la prostate. Si vous devez passer ce test, avisez votre médecin que vous prenez du finastéride.**

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Prenez MYLAN-FINASTERIDE HG exactement comme l'a prescrit votre médecin.

**Dose habituelle :** Prenez un comprimé MYLAN-FINASTERIDE HG tous les jours, avec ou sans aliment.

**Dose oubliée :** Si vous oubliez une dose, ne prenez pas une dose supplémentaire. Reprenez votre calendrier habituel, soit un comprimé, une fois par jour.

**Dose excessive**

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 ne présentez aucun symptôme.

**À quel moment peut-on constater les résultats d'un traitement avec MYLAN-FINASTERIDE HG?**

La calvitie commune est un trouble qui évolue sur une longue période. Les cheveux n'allongent en moyenne que d'environ 1 cm par mois, les effets du traitement ne se font sentir qu'après un certain temps. Il est habituellement nécessaire de poursuivre le traitement quotidien pendant au moins trois mois avant de constater une repousse ou l'arrêt de la perte des cheveux.

**Quelle sera la durée du traitement avec MYLAN-FINASTERIDE HG?**

MYLAN-FINASTERIDE HG n'est efficace à long terme que si vous le prenez régulièrement.

**EFFETS SECONDAIRE ET MESURES À PRENDRE**

Comme tout médicament, le finastéride peut provoquer des effets indésirables.

Effets indésirables fréquents :

- une baisse du désir sexuel;
- des difficultés à avoir une érection;
- des troubles de l'éjaculation, notamment une réduction du volume de l'éjaculat (qui ne semble pas nuire à l'activité sexuelle normale).

Lors des études cliniques, ces effets secondaires ont disparu chez les hommes qui ont cessé de prendre le finastéride de même que chez la plupart des hommes qui ont poursuivi le traitement.

De façon générale, les effets secondaires suivants ont été rapportés à une fréquence peu élevée :

- gonflement (hypertrophie) et sensibilité des seins;
- dépression;
- perte d'intérêt pour le sexe se poursuivant après l'arrêt du traitement;
- réactions allergiques, notamment éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire et gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage;
- troubles de l'éjaculation se poursuivant après l'arrêt du traitement;
- douleur aux testicules
- difficulté à avoir une érection, et ce, même après l'arrêt du traitement;

- infertilité chez l'homme ou mauvaise qualité du sperme; une amélioration de la qualité du sperme a été rapportée après l'arrêt du traitement;
- cancer du sein chez l'homme.

Avisez votre médecin de tout changement au niveau des seins tel que bosses, douleur ou écoulement mammaires. Avertissez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement si ces réactions ou d'autres symptômes inhabituels surviennent.

| <b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b> |   |  |                          |  |
|---|---|--|--------------------------|--|
| <b>Symptômes / effet</b>  |   | <b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b> |                          | <b>Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence</b> |
|   |   | <b>Seulement dans les cas graves</b>               | <b>Dans tous les cas</b> |  |
| <b>Rares</b>  | Réactions allergiques telles qu'une éruption cutanée, de l'urticaire et un gonflement des lèvres de la langue, de la gorge et du visage |  |                          | √  |

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec MYLAN-FINASTERIDE HG.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Entreposez MYLAN-FINASTERIDE HG dans un endroit sec à la température ambiante (15 °C -30 °C) et protégez contre la lumière pour éviter la décoloration. Conservez la plaquette dans l'emballage entre chaque utilisation.

**GARDEZ MYLAN-FINASTERIDE HG ET TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.**

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUPÇONNÉS**

**Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :**

- **En ligne à l'adresse**  
**www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345**
- **En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :**
  - **Par télécopieur (numéro sans frais) :**  
**1-866-678-6789, ou**
  - **Par la poste : Programme Canada Vigilance**  
**Santé Canada**  
**Postal Locator 0701E**  
**Ottawa (Ontario)**  
**K1A 0K9**

**Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**

***REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.***

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au : 1-800-575-1379 ou à l'adresse : [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

Ce dépliant a été préparé par :  
Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke (Ontario) M8Z 2S6

Dernière révision: le 11 juillet, 2014