

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **FINASTERIDE**

Comprimés de finastéride (norme manufacturier)
5 mg

Inhibiteur de la 5 alpha-réductase de type II

PRO DOC LTÉE
2925 boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision:
le 12 avril 2019

Numéro de contrôle de la présentation: 226271

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	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	12
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	31
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 33

Pr FINASTERIDE

Comprimés de finastéride (norme fabricant)
Comprimés à 5 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique
Orale	Comprimé pelliculé / 5 mg	Glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté <i>Pour obtenir la liste complète, consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- FINASTERIDE (finastéride), un inhibiteur de la 5 alpha-réductase de type II, est indiqué en monothérapie pour le traitement et la maîtrise de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et pour la prévention des troubles urologiques en vue de :
 - réduire le risque de rétention urinaire aiguë;
 - réduire le risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale, notamment une résection transurétrale de la prostate (RTUP) ou une prostatectomie.
- FINASTERIDE entraîne une régression de l'hypertrophie de la prostate, une amélioration du débit urinaire et un soulagement des symptômes liés à l'HBP.

Limites d'utilisation

- FINASTERIDE n'est pas approuvé pour la prévention du cancer de la prostate.

Les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate sont de bons candidats au traitement par FINASTERIDE.

CONTRE-INDICATIONS

FINASTERIDE n'est pas indiqué chez les femmes et les enfants. FINASTERIDE est contre-indiqué dans les cas suivants :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit surveiller étroitement les patients présentant un résidu vésical important et(ou) une diminution marquée du débit urinaire, afin de déceler la présence possible d'une uropathie obstructive.

FINASTERIDE n'est pas indiqué chez les patients candidats à une intervention chirurgicale immédiate.

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si le finastéride peut être utilisé pour la maîtrise de l'hyperplasie de la prostate chez les patients asymptomatiques.

Les effets bénéfiques et les effets secondaires à long terme (> 10 ans) du finastéride n'ont pas encore été établis.

Avant de commencer le traitement par FINASTERIDE, il faut effectuer une évaluation urologique complète du patient en vue de déterminer la gravité de la maladie et d'exclure la nécessité de recourir à une chirurgie immédiate ou en vue d'écarter la présence d'un carcinome de la prostate. Par la suite, des évaluations de suivi doivent être effectuées régulièrement afin de juger de la réponse clinique au traitement.

Les médecins doivent demander à leurs patients de les aviser de tout changement dans les seins (p. ex. bosses, douleur ou écoulement mammaire). Des changements dans les seins, tels que distension, sensibilité et néoplasme, ont été signalés (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Effets sur le taux d'APS et sur le dépistage du cancer de la prostate

Dans les études cliniques, le finastéride a entraîné une diminution d'environ 50 % du taux d'APS sérique au cours des 6 premiers mois du traitement. Bien qu'elle puisse varier d'un patient à l'autre, cette réduction s'applique à toute la plage des taux d'APS chez les patients atteints d'HBP symptomatique. Pour interpréter les valeurs sériées de l'APS chez les hommes prenant FINASTERIDE, une nouvelle valeur initiale de l'APS doit être établie après au moins six mois de traitement, et des dosages périodiques de l'APS doivent être effectués par la suite.

Toute hausse confirmée de la valeur la plus basse d'APS pendant un traitement par FINASTERIDE peut être un signe de cancer de la prostate et doit être évaluée, et ce, même si elle se situe dans les limites normales des valeurs obtenues chez les hommes non traités par un inhibiteur de la 5 alpha-réductase. La non-observance du traitement par FINASTERIDE peut aussi modifier les résultats du dosage de l'APS. Pour interpréter des valeurs isolées d'APS chez des patients traités par FINASTERIDE durant 6 mois ou plus, il faut doubler la valeur du taux d'APS pour pouvoir la comparer aux valeurs normales obtenues chez les hommes non traités. Grâce à cette correction, le dosage de l'APS conserve son utilité comme méthode de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes traités par FINASTERIDE.

Le finastéride peut également entraîner une diminution du taux d'APS sérique en présence d'un cancer de la prostate. Le rapport APS libre/APS total (pourcentage d'APS libre) demeure constant, même sous l'influence du finastéride. Lorsque les cliniciens choisissent d'utiliser le pourcentage d'APS libre pour aider au dépistage d'un cancer de la prostate chez les hommes traités par FINASTERIDE, il ne semble pas nécessaire de corriger cette valeur.

Risque accru de cancer de la prostate de grade élevé

L'essai PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*), d'une durée de 7 ans, a révélé que la prise de 5 mg de finastéride par jour a augmenté le risque de cancer de la prostate de stade 8-10 sur l'échelle de Gleason chez des hommes de 55 ans et plus qui présentaient au départ une prostate normale au toucher rectal et un taux d'APS $\leq 3,0$ ng/mL (finastéride : 1,8 % vs placebo : 1,1 %). (*Voir* INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES.) Des résultats semblables ont été observés dans un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de 4 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 alpha-réductase (dutastéride) (dutastéride : 1 % vs placebo : 0,5 %). Les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate de grade élevé. Il n'a pas été possible de déterminer si l'effet des inhibiteurs de la 5 alpha-réductase sur la réduction du volume de la prostate ou si les facteurs liés aux études ont eu un impact sur ces résultats.

Avant d'instaurer un traitement par FINASTERIDE, il faut procéder à une évaluation adéquate en vue d'écarter toute autre affection urologique, notamment un cancer de la prostate pouvant s'apparenter à une HBP.

Populations particulières

Grossesse et allaitement

FINASTERIDE est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (*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, FINASTERIDE 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 chez l'être humain. Chez la rate gravide, l'administration de faibles doses de finastéride a entraîné des anomalies des parties génitales externes chez des rats mâles. Par conséquent, la femme enceinte doit être informée des risques potentiels pour le fœtus de sexe masculin si le médicament est administré pendant la grossesse, ou si une grossesse survient pendant la prise du médicament ou une exposition à celui-ci (*voir* TOXICOLOGIE, Études sur l'embryogenèse).

Exposition au finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin

En raison de la possibilité d'absorption du finastéride et des risques subséquents pour le fœtus de sexe masculin, les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ne doivent pas manipuler de comprimés FINASTERIDE écrasés ou brisés (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse et allaitement). L'enrobage des comprimés de finastéride prévient le contact avec le principe actif au cours des manipulations dans les conditions normales, à condition que les comprimés ne soient pas brisés ou écrasés.

Enfants

FINASTERIDE n'est pas indiqué chez les enfants, l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ayant pas été établies dans ce groupe d'âge.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Effets sur le taux d'APS

Tout comme il existe une corrélation entre d'une part le taux d'APS et d'autre part l'âge du patient et le volume de la prostate, on note également une corrélation entre le volume de la prostate et l'âge du patient. Lors de l'interprétation des valeurs du taux d'APS, il faut se rappeler que ce taux diminue chez les patients traités par FINASTERIDE.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le finastéride est bien toléré.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Dans une étude portant sur l'innocuité et l'efficacité à long terme du finastéride (étude PLESS – *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*), l'innocuité du finastéride à raison de 5 mg par jour (1524 patients) a été comparée à celle d'un placebo (1 516 patients) sur une période de 4 ans. Le taux d'interruption du traitement en raison d'effets indésirables reliés au médicament a été de 4,9 % (74 patients) dans le cas du finastéride, par rapport à 3,3 % (50 patients) avec le placebo. En outre, 3,7 % des patients (57 sujets) traités par le finastéride et 2,1 % des patients (32 sujets) ayant reçu un placebo ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables d'ordre sexuel, effets les plus nombreux à avoir été signalés.

Le tableau I présente uniquement les effets cliniques indésirables de fréquence ≥ 1 % survenus plus souvent avec le finastéride qu'avec le placebo au cours des 4 ans de l'étude, et considérés par le chercheur comme possiblement, probablement ou indubitablement reliés au médicament. De la 2^e à la 4^e année de l'étude, aucune différence significative n'a été notée entre les groupes quant à la fréquence des cas d'impuissance, de diminution de la libido et de troubles de l'éjaculation.

TABLEAU I
Effets indésirables reliés au traitement

	Traitement	1^{re} année (%)	2^e, 3^e et 4^e années* (%)
Impuissance	Placebo	3,7	5,1
	Finastéride	8,1	5,1
Diminution de la libido	Placebo	3,4	2,6
	Finastéride	6,4	2,6
Réduction du volume de l'éjaculation	Placebo	0,8	0,5
	Finastéride	3,7	1,5
Troubles de l'éjaculation	Placebo	0,1	0,1
	Finastéride	0,8	0,2
Hypertrophie mammaire	Placebo	0,1	1,1
	Finastéride	0,5	1,8
Sensibilité mammaire	Placebo	0,1	0,3
	Finastéride	0,4	0,7
Éruptions cutanées	Placebo	0,2	0,1
	Finastéride	0,5	0,5

* Données regroupées des 2^e, 3^e et 4^e années.

Le profil des effets indésirables observés dans les études de phase III contrôlées par placebo d'une durée de 1 an et dans la prolongation de 5 ans de ces études, incluant 853 patients traités durant 5 à 6 ans, a été semblable à celui obtenu au cours des 2^e, 3^e et 4^e années de l'étude PLESS. Aucun effet indésirable additionnel n'a été mis en évidence lorsque le traitement par le finastéride a été prolongé. La fréquence de nouveaux effets indésirables d'ordre sexuel attribuables au médicament a diminué avec la poursuite du traitement.

Étude MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*)

L'étude MTOPS visait à comparer le finastéride à 5 mg/jour (n = 768), la doxazosine à 4 ou 8 mg/jour (n = 756) et un placebo (n = 737) (voir le tableau II).

Trois patients ayant reçu du finastéride dans le cadre de l'étude MTOPS ont rapporté un cancer du sein comme effet indésirable. Au cours de l'étude PLESS, une étude contrôlée par placebo menée auprès de 3040 hommes pendant 4 ans, on a rapporté deux cas de cancer du sein parmi les hommes ayant reçu le placebo, mais aucun parmi les hommes traités par le finastéride. On ignore actuellement s'il existe un lien entre l'utilisation à long terme du finastéride et le cancer du sein chez l'homme.

TABEAU II
Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 2 % dans au moins un groupe de traitement
Effets indésirables attribuables au médicament observés dans l'étude MTOPS

Effet indésirable	Placebo (N = 737) (%)	Doxazosine 4 mg ou 8 mg* (N = 756) (%)	Finastéride (N = 768) (%)
Organisme entier			
Asthénie	7,1	15,7	5,3
Céphalées	2,3	4,1	2,0
Appareil cardiovasculaire			
Hypotension	0,7	3,4	1,2
Hypotension orthostatique	8,0	16,7	9,1
Fonction métabolique et nutritionnelle			
Œdème périphérique	0,9	2,6	1,3
Système nerveux			
Étourdissements	8,1	17,7	7,4
Diminution de la libido	5,7	7,0	10,0
Somnolence	1,5	3,7	1,7
Appareil respiratoire			
Dyspnée	0,7	2,1	0,7
Rhinite	0,5	1,3	1,0
Appareil génito-urinaire			
Éjaculation anormale	2,3	4,5	7,2
Gynécomastie	0,7	1,1	2,2
Impuissance	12,2	14,4	18,5
Troubles sexuels	0,9	2,0	2,5

*On a procédé à un ajustement hebdomadaire de la dose de doxazosine (de 1 mg à 2 mg, 4 mg et 8 mg). La dose finale tolérée (4 mg ou 8 mg) a été administrée à la fin de la 4^e semaine. Seuls les patients pouvant tolérer une dose d'au moins 4 mg ont continué à prendre de la doxazosine. La majorité des patients ont reçu la dose 8 mg pendant toute la durée de l'étude.

Autres données recueillies à long terme

Cancer de la prostate de grade élevé

L'essai PCPT, un essai contrôlé par placebo, à double insu et avec répartition aléatoire d'une durée de 7 ans, a été mené auprès de 18 882 hommes d'au moins 55 ans qui présentaient une prostate normale au toucher rectal et un taux d'APS $\leq 3,0$ ng/mL, et qui ont reçu quotidiennement 5 mg de finastéride ou un placebo. Les patients ont été soumis annuellement à une évaluation comprenant un toucher rectal et un dosage de l'APS. Des biopsies ont été effectuées en présence d'une élévation du taux d'APS et 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 par le finastéride (1,8 %) que chez ceux qui avaient reçu le placebo (1,1 %). (*Voir* INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.) Des résultats semblables ont été observés dans un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de 4 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 alpha-réductase (dutastéride) (dutastéride : 1 % vs placebo : 0,5 %).

Aucun bienfait clinique n'a été démontré chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et traités par le finastéride.

Épreuves de laboratoire

Lorsqu'on évalue les résultats de laboratoire du dosage de l'APS, il faut prendre en considération le fait que le taux d'APS est plus faible chez les patients traités par le finastéride (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Effets sur le taux d'APS et sur le dépistage du cancer de la prostate).

Chez la plupart des patients, on observe une diminution rapide du taux d'APS dès les premiers mois du traitement, après quoi le taux d'APS se stabilise. La nouvelle valeur de base obtenue après le traitement équivaut à environ la moitié de celle qui prévalait avant le traitement. Ainsi, chez les patients types traités par le finastéride pendant une période de six mois ou plus, on doit doubler le taux d'APS pour pouvoir le comparer aux valeurs normales obtenues chez les hommes non traités. Pour plus de détails sur l'interprétation clinique du taux d'APS, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur le taux d'APS et sur le dépistage du cancer de la prostate.

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés après la commercialisation du finastéride et du finastéride à faibles doses. Comme ces effets sont signalés volontairement par une population de taille indéterminée, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

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

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : rhabdomyolyse, myopathie, myalgie, myasthénie et hausse du taux de créatine kinase. Dans certains cas, ces effets se sont résorbés après l'arrêt du traitement avec le finastéride.

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

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : troubles sexuels (dysfonctionnement érectile et troubles de l'éjaculation) se poursuivant après l'arrêt du traitement, cancer du sein chez l'homme, douleurs testiculaires, infertilité chez l'homme et/ou mauvaise qualité du sperme. Une normalisation ou une amélioration de la qualité du sperme a été constatée après l'arrêt du traitement avec le finastéride.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique n'a été observée. Aux doses recommandées, le finastéride ne semble pas affecter de façon significative les enzymes du cytochrome P₄₅₀, responsables du métabolisme des médicaments. Aucune interaction importante sur le plan clinique n'a été observée avec les substances qui ont été testées chez l'homme, à savoir le propranolol, la digoxine, le glyburide, la warfarine, la théophylline et l'antipyrine. Cependant, les patients qui prennent des médicaments possédant un faible indice thérapeutique, comme la phénytoïne, doivent être surveillés étroitement au début du traitement par le finastéride.

Interactions médicament-médicament

Bien qu'aucune étude spécifique sur les interactions médicamenteuses n'ait été effectuée, le finastéride a été administré en concomitance avec divers agents dans les études cliniques — inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, acétaminophène, acide acétylsalicylique, alphabloquants, bêtabloquants, bloqueurs des canaux calciques, dérivés nitrés, diurétiques, antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), quinolones et benzodiazépines — sans qu'aucune interaction médicamenteuse défavorable importante sur le plan clinique ne soit observée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le finastéride, administré en monothérapie, est indiqué pour le traitement et la maîtrise de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et pour la prévention des troubles urologiques en vue de :
 - réduire le risque de rétention urinaire aiguë;
 - réduire le risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale, notamment une résection transurétrale de la prostate (RTUP) ou une prostatectomie.
- Le finastéride entraîne une régression de l'hypertrophie de la prostate, améliore le débit urinaire et soulage les symptômes liés à l'HBP.

Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de FINASTERIDE est de 1 comprimé à 5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

Posologie dans les cas d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale à divers degrés (même dans les cas où la clairance de la créatinine n'est que de 0,15 mL/s

[9 mL/min]), car les études pharmacocinétiques n'ont pas montré de modification dans l'élimination du finastéride.

Posologie chez les personnes âgées

Bien que les études pharmacocinétiques indiquent que l'élimination du finastéride est plus faible chez les sujets de plus de 70 ans, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées (*voir* PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une dose supplémentaire le lendemain. Seule la dose habituelle doit être prise.

SURDOSAGE

L'administration de doses uniques de finastéride allant jusqu'à 400 mg n'a entraîné aucun effet défavorable, non plus que celle de doses répétées de ≤ 80 mg/jour pendant trois mois.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le finastéride, un 4-azastéroïde de synthèse, est un inhibiteur de la 5 alpha-réductase de type II, une enzyme intracellulaire responsable de la conversion de la testostérone en un androgène plus puissant, la dihydrotestostérone (DHT). Dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), l'augmentation du volume de la prostate dépend de la conversion de la testostérone en DHT à l'intérieur de la prostate. Le finastéride, qui a une très faible affinité pour les récepteurs androgéniques, est très efficace pour réduire les concentrations intraprostatique et sanguine de DHT.

Dans l'étude portant sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du finastéride (étude PLESS – *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*), l'effet thérapeutique du finastéride sur les événements urologiques reliés à l'HBP (intervention chirurgicale [par exemple : résection transurétrale de la prostate ou prostatectomie] ou rétention urinaire aiguë nécessitant la mise en place d'un cathéter) a été évaluée chez 3016 patients présentant des symptômes modérés ou graves d'HBP qui ont reçu le médicament durant une période de 4 ans. Dans le cadre de cette étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, le traitement par le finastéride a réduit de 51 % le risque d'événement urologique et a été accompagné d'une réduction marquée et soutenue du volume de la prostate, d'une augmentation soutenue du débit urinaire maximal et d'un soulagement durable des symptômes.

Pharmacocinétique

D'après le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) à la concentration plasmatique obtenue à la suite de la perfusion intraveineuse d'une dose de 5 mg administrée pendant 60 minutes, la biodisponibilité moyenne du finastéride en comprimés de 5 mg a été de 63 % (valeurs extrêmes : 34 % – 108 %) dans une étude menée chez 15 hommes en bonne santé. Atteinte 1 à 2 heures après l'administration, la concentration plasmatique maximale du finastéride a été en moyenne de 37 ng/mL (valeurs extrêmes : 27 – 49 ng/mL). La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne a été de 6 heures (valeurs extrêmes : 3 – 16 heures). À la suite de l'administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne a été de 2,75 mL/s (valeurs extrêmes : 1,17 – 4,65 mL/s) (165 mL/min [valeurs extrêmes : 70 – 279 mL/min]) et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre, de 76 litres (valeurs extrêmes : 44 – 96 litres). Une autre étude a montré que la biodisponibilité du finastéride n'était pas affectée par les aliments.

Environ 90 % du finastéride circulant est lié aux protéines plasmatiques. On a observé que le finastéride traverse la barrière hématoencéphalique.

D'autres données sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie se retrouvent à la section Pharmacologie chez l'humain sous PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées ou les patients présentant une insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Entreposer à une température se situant entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ne doivent pas manipuler de comprimés FINASTERIDE écrasés ou brisés (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Exposition au finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé pelliculé renferme 5 mg de finastéride et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, bleu opadry (hypromellose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, AD&C bleu n° 2 Carmin d'indigo sur substrat d'aluminium 11 % – 14 %), cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone et stéarate de magnésium.

Les comprimés pelliculés FINASTERIDE à 5 mg sont bleus, ronds et biconvexes, et portent l'inscription **FT5** d'un côté et rien sur l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés et en flacons de 30 et 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :

Finastéride

Dénomination systématique :

N-(1,1-diméthyléthyl)-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ène-17 β -carboxamide

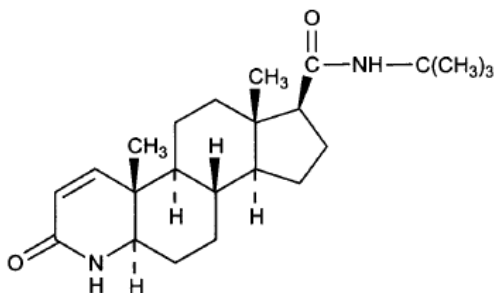
Formule moléculaire :

C₂₃H₃₆N₂O₂

Masse moléculaire :

372,54

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Description :

Le finastéride se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou presque blanche, et son point de fusion est d'environ 257 °C. Presque insoluble dans l'eau, le finastéride se dissout entièrement dans l'éthanol et le chlorure de méthylène.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée à répartition aléatoire a été menée chez 29 adultes de sexe masculin à jeun et en bonne santé afin de comparer la biodisponibilité d'une dose unique de deux traitements — comprimés de finastéride à 5 mg et comprimés Proscar® à 5 mg (Merck Frosst Canada ltée, Canada) — administrés selon deux séquences et sur deux périodes.

Finastéride (1 x 5 mg) D'après les données mesurées Sans correction pour la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	262,659 282,386 (35)	248,309 262,542 (32)	105,78	100,83 – 110,97
ASC _I (ng•h/mL)	283,574 314,042 (47)	267,800 289,561 (41)	105,89	100,70 – 111,34
C _{max} (ng/mL)	36,204 37,914 (24)	36,899 37,745 (19)	98,12	94,46 – 101,91
T _{max} § (h)	2,07 (37)	1,69 (42)		
T _{1/2} § (h)	6,18 (40)	6,06 (37)		

* Comprimés FINASTERIDE à 5 mg (fabriqués pour Pro Doc Ltée).

† Comprimés Proscar® à 5 mg (Merck Frosst Canada ltée), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

ESSAIS CLINIQUES

Les données des études décrites ci-après, qui montrent une réduction du risque de rétention urinaire aiguë et du risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale, ainsi qu'un soulagement des symptômes reliés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), une augmentation du débit urinaire maximal et une réduction du volume de la prostate, semblent indiquer que le finastéride fait rétrocéder la progression de l'HBP chez les hommes dont la prostate est hypertrophiée.

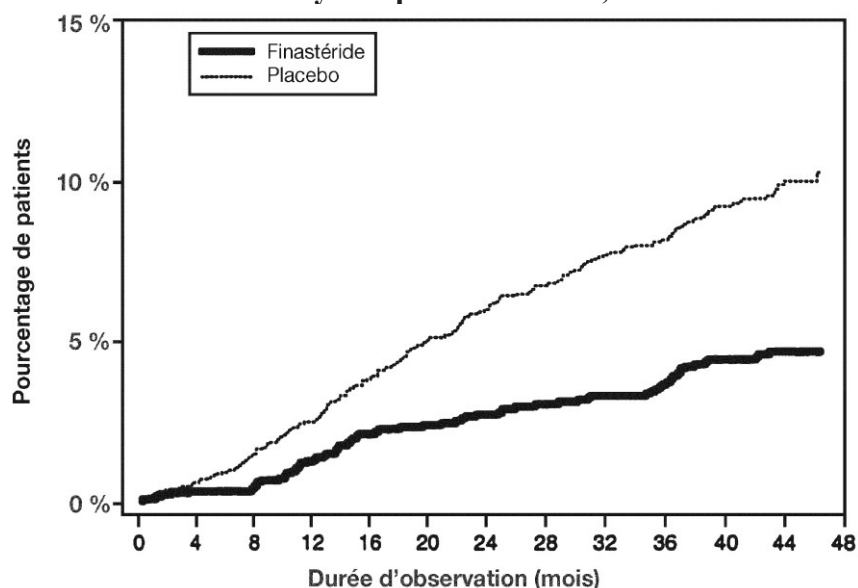
L'efficacité du finastéride, à la posologie de 5 mg/jour, a d'abord été évaluée chez des patients présentant des symptômes d'HBP et une augmentation du volume de la prostate détectée au moyen du toucher rectal, dans le cadre de deux études de phase III à double insu, avec répartition aléatoire et témoin placebo d'une durée de un an et de la prolongation de celles-ci, sans insu, d'une durée de 5 ans. Parmi les 536 patients qui, après la répartition aléatoire, ont reçu le finastéride à raison de 5 mg/jour, 234 ont poursuivi le traitement durant une période additionnelle de 5 ans et les données recueillies auprès de ces patients ont pu être analysées. Les paramètres évaluant l'efficacité du traitement ont été l'indice des symptômes, le débit urinaire maximal et le volume de la prostate.

Le finastéride a aussi fait l'objet d'une évaluation plus approfondie dans une étude portant sur l'efficacité et l'innocuité à long terme du finastéride (étude PLESS – *Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study*). Dans cette étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et témoin placebo d'une durée de 4 ans, on a évalué les effets du finastéride à la posologie de 5 mg/jour sur les symptômes de l'HBP et les événements urologiques (intervention chirurgicale [p. ex. résection transurétrale de la prostate ou prostatectomie] ou rétention urinaire aiguë nécessitant la mise en place d'un cathéter). Trois mille quarante (3 040) patients âgés de 45 à 78 ans et présentant des symptômes modérés ou graves d'HBP ainsi qu'une prostate hypertrophiée au toucher rectal ont été répartis au hasard, les uns devant recevoir le finastéride (1 524), les autres un placebo (1 516). Parmi ces patients, 3 016 étaient évaluables sur le plan de l'efficacité. Le nombre de patients ayant terminé l'étude de 4 ans se chiffre à 1883 (1 000 dans le groupe traité par le finastéride et 883 dans le groupe recevant un placebo). Le débit urinaire maximal et le volume de la prostate ont aussi été mesurés (voir ci-après au sujet de l'efficacité). Les chercheurs ont colligé les données portant sur les effets indésirables signalés par les patients lors de chacune des visites et ont eu à déterminer s'il y avait un lien de causalité entre ces effets et la prise du médicament. Les effets indésirables reliés au médicament qui ont été rapportés dans l'étude PLESS sont comparables à ceux notés dans les études antérieures et sont présentés dans la section EFFETS INDÉSIRABLES. La fréquence des cas de cataracte et de diabète a été plus élevée dans le groupe traité par le finastéride (4,2 % et 2,8 %) que dans le groupe ayant reçu un placebo (2,5 % et 1,7 %), mais on ne connaît pas la portée clinique de cette observation. Selon les chercheurs, aucun de ces cas n'était relié à la prise du médicament.

Effet sur la rétention urinaire aiguë et sur la nécessité de recourir à une intervention chirurgicale

Au cours des 4 années de l'étude PLESS, 13,2 % des patients ayant reçu un placebo ont dû subir une intervention chirurgicale ou ont présenté une rétention urinaire aiguë ayant nécessité la mise en place d'un cathéter, en comparaison de 6,6 % des patients traités par le finastéride, ce qui représente une réduction de 51 % du risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale ou de développer une rétention urinaire aiguë sur une période de 4 ans. Le finastéride a réduit de 55 % le risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale (soit 10,1 % avec le placebo contre 4,6 % avec finastéride) et de 57 % le risque de rétention urinaire aiguë (soit 6,6 % avec le placebo contre 2,8 % avec finastéride). La différence entre les deux groupes quant à la réduction du risque était manifeste dès la première évaluation (4 mois après le début du traitement) et s'est maintenue durant les 4 années de l'étude (voir les figures 1 et 2). Le tableau III illustre la fréquence des événements urologiques et la réduction du risque de ces événements au cours de l'étude.

Figure 1
Pourcentage de patients ayant subi une intervention chirurgicale,
y compris une RTUP, en raison d'une HBP



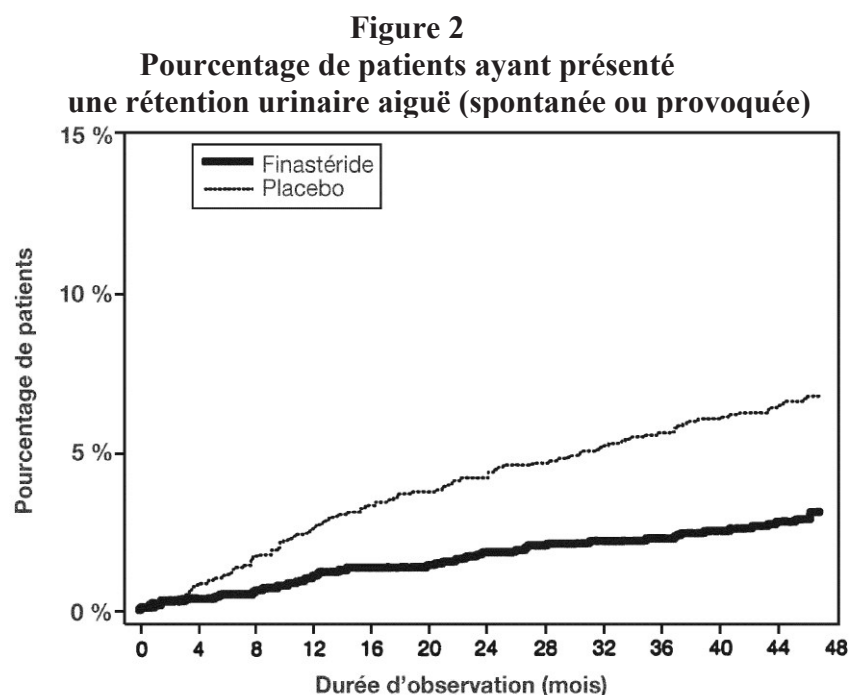


TABLEAU III
**Fréquence des événements urologiques et réduction du risque par le finastéride sur une
période de 4 ans**

Événements urologiques	<u>Pourcentage de patients</u>		Réduction du risque
	Placebo (n = 1503)	Finastéride à 5 mg (n = 1513)	
Intervention chirurgicale ou rétention urinaire aiguë	13,2 %	6,6 %	51 %*
Intervention chirurgicale [†]	10,1 %	4,6 %	55 %*
RTUP	8,3 %	4,2 %	49 %*
Rétention urinaire aiguë	6,6 %	2,8 %	57 %*

[†] Intervention chirurgicale reliée à l'HBP.

* $p < 0,001$

Effet sur l'indice des symptômes

Dans les deux études de phase III d'une durée de un an, la moyenne de l'indice global des symptômes a diminué dès la 2^e semaine par rapport aux valeurs initiales. Un soulagement significatif des symptômes a été observé par rapport au placebo au 7^e et au 10^e mois. Même si certains patients ont obtenu un soulagement rapide de leurs symptômes urinaires, en général, un délai d'au moins 6 mois s'est écoulé avant que l'on ait été en mesure de constater si le traitement par le finastéride était bénéfique. Le soulagement des symptômes de l'HBP s'est maintenu durant la première année de ces études et tout au long de la période de prolongation de 5 ans.

Dans l'étude PLESS, d'une durée de 4 ans, les patients présentaient initialement des symptômes modérés ou graves (moyenne d'environ 15 points sur une échelle de 0 à 34). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement durant les 4 années de l'étude, le finastéride a entraîné une réduction de 3,3 de l'indice des symptômes, en comparaison de 1,3 chez les patients qui ont reçu un placebo ($p < 0,001$). L'amélioration de l'indice des symptômes était évidente après un an de traitement par le finastéride, et cette amélioration s'est maintenue durant les 4 années de l'étude. Avec le placebo par contre, l'indice des symptômes s'est amélioré durant la première année, mais il a augmenté par la suite. En général, l'amélioration la plus marquée de l'indice des symptômes a été observée parmi les patients qui présentaient initialement des symptômes modérés ou graves.

Effet sur le débit urinaire maximal

Dans les deux études de phase III d'une durée de un an, le débit urinaire maximal s'est considérablement accru par rapport aux valeurs initiales dès la 2^e semaine de traitement. Par comparaison avec le placebo, une augmentation significative du débit urinaire maximal a été observée au 4^e et au 7^e mois. Cet effet s'est maintenu durant la 1^{re} année de ces études et tout au long de la période de prolongation de 5 ans.

Dans l'étude PLESS, d'une durée de 4 ans, les courbes du débit urinaire maximal se sont séparées dès le 4^e mois et ont continué à diverger tout au long de l'étude, en faveur du finastéride. La valeur initiale du débit urinaire maximal moyen était d'environ 11 mL/s dans les deux groupes. Chez les patients qui ont poursuivi le traitement pendant toute la durée de l'étude et dont les données sur le débit urinaire étaient évaluables, le finastéride a entraîné une augmentation de 1,9 mL/s du débit urinaire maximal, en comparaison de 0,2 mL/s dans le groupe ayant reçu un placebo.

Effet sur le volume de la prostate

Dans les deux études de phase III d'une durée de un an, le volume initial moyen de la prostate se situait au départ entre 40 cm³ et 50 cm³. Dans les deux études, le volume prostatique avait diminué de façon significative par rapport aux valeurs initiales et aux valeurs obtenues avec le placebo lors de la 1^{re} évaluation (après 3 mois). Cet effet s'est maintenu durant la 1^{re} année de ces études et tout au long de la période de prolongation de 5 ans.

Dans l'étude PLESS, d'une durée de 4 ans, le volume de la prostate d'un sous-groupe de patients ($n = 284$) a été mesuré une fois l'an par imagerie par résonance magnétique (IRM). Dans le groupe traité par le finastéride, le volume de la prostate a diminué par rapport aux valeurs initiales et aux valeurs obtenues avec le placebo durant les 4 années de l'étude. Dans le sous-groupe de patients évalués par IRM qui ont suivi le traitement pendant toute la durée de l'étude, le finastéride a entraîné une réduction de 17,9 % du volume de la prostate (lequel est passé de la valeur initiale de 55,9 cm³ à 45,8 cm³ après 4 ans), tandis que dans le groupe ayant reçu un placebo, on a plutôt observé un accroissement de 14,1 % (soit de 51,3 cm³ à 58,5 cm³) ($p < 0,001$).

Valeur prédictive du volume de la prostate quant à l'efficacité thérapeutique

Une méta-analyse regroupant les données de un an de 7 études menées à double insu et contrôlées par placebo dont les plans expérimentaux étaient similaires et qui ont été menées auprès de 4491 patients atteints d'HBP symptomatique a montré que, parmi les patients traités par le finastéride, le soulagement des symptômes et l'amélioration du débit urinaire maximal ont été

plus prononcés chez les sujets qui présentaient au départ une prostate hypertrophiée (environ 40 cm³ ou plus).

Étude MTOPS

L'étude MTOPS (*Medical Therapy of Prostatic Symptoms*) est une étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo et à répartition aléatoire d'une durée de 4 à 6 ans (5 ans en moyenne) qui a été menée auprès de 3047 hommes atteints d'HBP symptomatique et répartis au hasard pour recevoir du finastéride à 5 mg/jour (n = 768), de la doxazosine à 4 ou 8 mg/jour (n = 756) ou un placebo (n = 737).

L'âge moyen des patients lors de la répartition au hasard était de 62,6 ans ($\pm$ 7,3 ans). La durée moyenne des symptômes d'HBP a été de 4,7 ans ($\pm$ 4,6 ans). Les patients présentaient au départ des symptômes modérés ou graves et ont obtenu un score moyen d'environ 17 sur 35 au questionnaire sur les symptômes de l'American Urological Association.

Le paramètre principal de l'étude était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'évolution clinique de l'HBP, définie comme la première occurrence de l'un ou l'autre des événements suivants : augmentation confirmée de 4 points ou plus du score relatif aux symptômes par rapport aux valeurs initiales, rétention urinaire aiguë, insuffisance rénale liée à l'HBP (augmentation de la créatinine), infections urinaires récurrentes ou urosepsie, ou incontinence. Comparativement au placebo, le traitement par le finastéride ou la doxazosine a entraîné une réduction significative du risque d'évolution clinique de l'HBP de 34 % et 39 % respectivement. La majorité des événements (274 sur 351) représentant une évolution de l'HBP correspondaient à une hausse d'au moins 4 points du score relatif aux symptômes; selon cette définition, le risque d'augmentation du score relatif aux symptômes a diminué de 30 % et 46 %, respectivement, dans les groupes finastéride et doxazosine, comparativement au groupe placebo (9,6 % avec le finastéride, 7,8 % avec la doxazosine et 13,6 % avec le placebo). On a observé, par rapport au début de l'étude, une réduction du score relatif aux symptômes moyen après 4 ans dans les groupes ayant reçu du finastéride ou de la doxazosine (voir le tableau IV).

Figure 3. Fréquence cumulative de l'évolution clinique de l'HBP selon le groupe de traitement

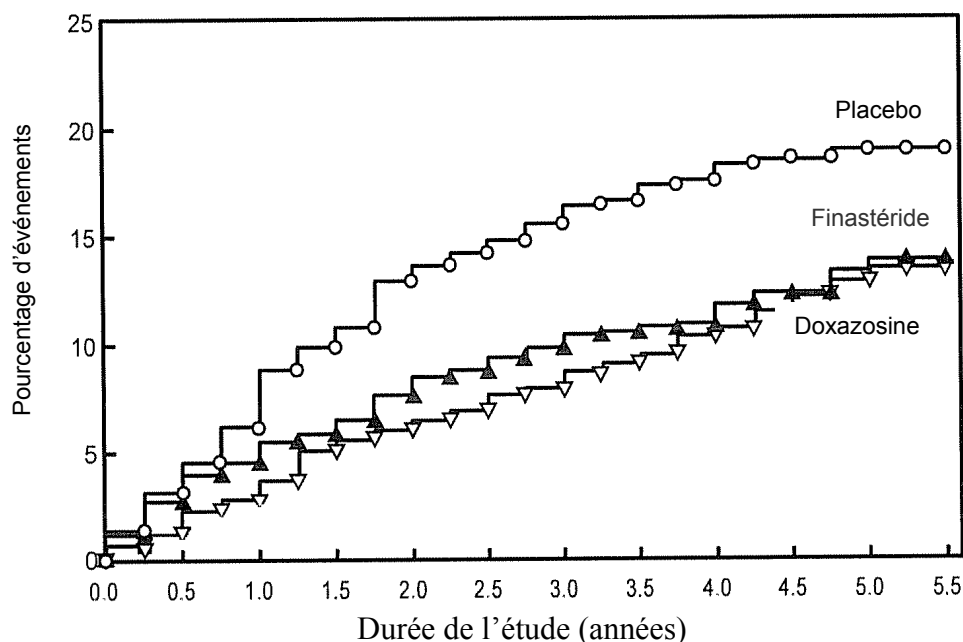


Tableau IV — Variation du score au questionnaire sur les symptômes de l'AUA par rapport au début de l'étude MTOPS après 4 ans, selon le groupe de traitement

	Placebo (n = 534)	Doxazosine (n = 582)	Finastéride (n = 565)
Score moyen au départ (ÉT)	16,8 (6,0)	17,0 (5,9)	17,1 (6,0)
Variation moyenne du score au questionnaire sur les symptômes de l'AUA (ÉT)	-4,9 (5,8)	-6,6 (6,1)	-5,6 (5,9)
Comparaison avec le placebo (IC ₉₅ %)		-1,8 (-2,5, -1,1)	-0,7 (-1,4, 0,0)
Comparaison avec la doxazosine seule (IC ₉₅ %)			
Comparaison avec le finastéride seul (IC ₉₅ %)			

Dans l'étude MTOPS, le risque de rétention urinaire aiguë a été réduit de 67 % dans le groupe finastéride comparativement au groupe placebo (0,8 % avec le finastéride et 2,4 % avec le placebo). De plus, la probabilité d'avoir recours à un traitement effractif relié à l'HBP a été réduite de 64 % dans le groupe sous finastéride comparativement au groupe placebo (2 % avec finastéride et 5,4 % avec le placebo).

Les résultats de l'étude MTOPS corroborent ceux de l'étude PLESS (étude contrôlée par placebo d'une durée de 4 ans), selon lesquels le traitement par le finastéride réduit le risque de rétention urinaire aiguë et la nécessité d'une intervention chirurgicale liée à l'HBP.

Études cliniques additionnelles

Au cours d'une étude à double insu, d'une durée de 24 semaines et contrôlée par placebo, à laquelle ont participé 36 patients présentant des symptômes modérés ou graves d'obstruction urinaire et un débit urinaire maximal de moins de 15 mL/s, on a évalué au moyen de techniques effractives les effets urodynamiques du finastéride dans le traitement de l'obstruction du col vésical entraînée par l'HBP. Or, par rapport au placebo, le finastéride, à raison de 5 mg, a entraîné un soulagement de l'obstruction urinaire, corroboré par une nette amélioration de la pression du détrusor et une augmentation du débit urinaire moyen.

Au cours d'une étude à double insu, d'une durée de un an et contrôlée par placebo, on a évalué au moyen de l'IRM l'effet du finastéride sur le volume des zones périphérique et périurétrale de la prostate chez 20 hommes atteints d'HBP.

Seuls les patients traités par le finastéride ont présenté une nette réduction ($11,5 \pm 3,2$ mL [ÉT]) du volume total de la prostate, causée en grande partie par la réduction ($6,2 \pm 3,0$ mL) de volume de la zone périurétrale. Étant donné que l'obstruction du débit urinaire est causée par l'hypertrophie de la zone périurétrale, la réduction du volume de cette zone peut être à la source des bienfaits cliniques observés chez ces patients.

L'information recueillie dans le cadre d'une étude de 7 ans ayant pris fin récemment, contrôlée par placebo et menée auprès de 18 882 hommes d'au moins 55 ans présentant une prostate normale au toucher rectal et un taux d'APS $\leq 3,0$ ng/mL peut être pertinente pour les hommes atteints d'HBP qui sont traités par le finastéride (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Autres données à long terme).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'humain

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) est un trouble qui touche la majorité des hommes de plus de 50 ans et sa prévalence augmente avec l'âge. Des études épidémiologiques laissent penser que le risque de rétention urinaire aiguë et le risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale sont trois fois plus élevés chez les hommes qui présentent une hypertrophie de la prostate. En outre, chez ces hommes, le risque de symptômes urinaires modérés ou graves, ou de diminution du débit urinaire est aussi trois fois plus élevé.

La croissance de la prostate, l'augmentation de son volume et, ultérieurement, l'HBP dépendent de la conversion de la testostérone en un puissant androgène, la dihydrotestostérone (DHT). La testostérone, sécrétée par les testicules et les glandes surrénales, est rapidement convertie en DHT par la 5 alpha-réductase de type II, principalement dans la prostate, l'épididyme, le foie et la peau, où elle se lie de façon préférentielle au noyau cellulaire.

Chez l'homme, le finastéride est un inhibiteur compétitif de la 5 alpha-réductase de type II, enzyme avec laquelle il forme un complexe stable dont la vitesse de renouvellement est extrêmement lente ($t_{1/2} \sim 30$ jours). Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que le finastéride est un

inhibiteur spécifique de la 5 alpha-réductase de type II et qu'il a une très faible affinité pour les récepteurs androgéniques.

L'administration d'une dose unique de 5 mg de finastéride entraîne une réduction rapide de la concentration sérique de DHT, l'effet maximal étant observé au bout de 8 heures. Alors que les concentrations plasmatiques de finastéride varient au cours d'une période de 24 heures, celles de la DHT demeurent constantes, ce qui indique qu'il n'y a pas de corrélation directe entre les concentrations plasmatiques du médicament et celles de DHT.

Chez des patients présentant une HBP, il a été démontré que le finastéride, administré à raison de 5 mg/jour pendant 4 ans, entraîne une diminution des concentrations sériques de DHT d'environ 70 %, et est associé à une réduction médiane du volume de la prostate d'environ 20 %. De plus, le taux d'antigène prostatique spécifique (APS) a été réduit d'environ 50 % par rapport aux valeurs initiales, ce qui laisse présumer qu'il y a eu réduction de la prolifération des cellules épithéliales prostatiques. La diminution des concentrations de DHT et la régression de l'hypertrophie de la prostate ainsi que la diminution concomitante du taux d'APS ont été maintenues au cours des études, dont certaines ont duré jusqu'à 4 ans. Dans ces études, on a observé une augmentation des concentrations sériques de testostérone d'environ 10 % à 20 %, mais celles-ci sont demeurées dans les limites physiologiques.

Administré pendant 7 à 10 jours à des patients devant subir une prostatectomie, le finastéride a provoqué une diminution d'environ 80 % de la concentration de DHT intraprostatique. Par ailleurs, la concentration intraprostatique de testostérone a augmenté jusqu'à 10 fois par rapport aux valeurs d'avant le traitement.

L'arrêt du traitement chez des volontaires en bonne santé ayant reçu du finastéride pendant 14 jours a entraîné un retour des concentrations de DHT aux valeurs préthérapeutiques au cours des deux semaines subséquentes. Chez les patients traités pendant trois mois, le volume de la prostate, qui avait diminué d'environ 20 %, était presque revenu à la valeur de départ environ trois mois après l'arrêt du traitement.

Par rapport au placebo, le finastéride n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques de cortisol, d'œstradiol, de prolactine, d'hormone thyroïdienne ou de thyroxine. On n'a noté aucun effet cliniquement significatif 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), ni sur la densité minérale osseuse. On a observé une augmentation d'environ 15 % et 9 % des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), respectivement, chez des patients traités pendant 12 mois; ces taux sont toutefois demeurés dans les limites physiologiques. La stimulation des taux de LH et de FSH par la gonadolibérine (GnRH) n'a pas été altérée, indiquant ainsi que le processus de régulation de l'axe hypophyso-testiculaire n'est pas affecté par le finastéride. Le traitement par le finastéride durant 24 semaines chez des volontaires en bonne santé en vue d'évaluer les paramètres du sperme n'a révélé aucun effet cliniquement significatif sur la concentration, la motilité, la morphologie ou le pH. On a observé une diminution médiane de 0,6 mL du volume de l'éjaculat, accompagnée d'une réduction concomitante de la quantité totale de sperme par éjaculat. Ces valeurs sont toutefois demeurées dans les limites de la normale et sont revenues à l'état initial à l'arrêt du traitement.

Il semble que le finastéride inhibe le métabolisme des stéroïdes C₁₉ et C₂₁ et qu'il exerce ainsi un effet inhibiteur sur l'activité de la 5 alpha-réductase de type II hépatique et périphérique. Les concentrations des métabolites sériques de la DHT, soit les glucuronides de l'androstènediol 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 alpha-réductase de type II, qui ont des taux de DHT nettement plus bas ainsi qu'une prostate de faible volume, et qui ne présentent pas d'HBP. Ces sujets présentent également des anomalies congénitales au niveau de l'appareil génito-urinaire et des anomalies biochimiques, mais aucun trouble clinique important qui soit imputable au déficit en 5 alpha-réductase de type II.

Pharmacocinétique

À la suite de l'administration orale chez l'homme d'une dose de finastéride marqué au ¹⁴C, 39 % en moyenne (valeurs extrêmes : 32 % – 46 %) de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de métabolites et 57 % (valeurs extrêmes : 51 % – 64 %) a été excrétée dans les fèces. Le principal métabolite isolé dans l'urine a été l'acide carboxylique issu de l'hydrolyse de la fonction amide; la quantité de médicament récupéré sous tel quel était à peu près nulle. On a également isolé du plasma un métabolite produit par l'hydroxylation de la chaîne latérale *tert*-butyle. L'activité inhibitrice de ces métabolites sur la 5 alpha-réductase équivaut tout au plus à 20 % de celle du finastéride.

L'administration de doses multiples est suivie d'une phase d'accumulation lente du finastéride. En effet, les concentrations plasmatiques de finastéride à la suite de l'administration de 5 mg de finastéride par jour pendant 17 jours étaient de 47 % supérieures à celles obtenues après la première dose chez des hommes âgés de 45 à 60 ans (n = 12) et étaient supérieures de 54 % à celles obtenues chez des patients de 70 ans ou plus (n = 12). Les concentrations minimales moyennes après 17 jours de traitement étaient de 6,2 ng/mL (valeurs extrêmes : 2,4 – 9,8 ng/mL) et de 8,1 ng/mL (valeurs extrêmes : 1,8 – 19,7 ng/mL), respectivement, dans les deux groupes d'âge. L'état d'équilibre n'a pas été atteint dans cette étude; mais dans une autre étude, la concentration plasmatique minimale moyenne chez les patients présentant une HBP (âge moyen : 65 ans) et recevant 5 mg de finastéride par jour était de 9,4 ng/mL (valeurs extrêmes : 7,1 – 13,3 ng/mL; n = 22) après un an de traitement.

La vitesse d'élimination du finastéride est plus faible chez les patients âgés; cependant, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans ce groupe d'âge. La demi-vie terminale moyenne du finastéride chez les sujets de 70 ans ou plus était d'environ 8 heures (valeurs extrêmes : 6 – 15 heures) par rapport à 6 heures (valeurs extrêmes : 4 - 12 heures) chez les sujets de 45 à 60 ans, ce qui se traduit par une augmentation de 15 % de l'aire moyenne sous la courbe (ASC_{0-24h}) chez les sujets de 70 ans ou plus ($p = 0,02$) après 17 jours de traitement.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients souffrant d'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 ¹⁴C 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 la radioactivité totale dans l'ASC). Cependant, le finastéride a été bien toléré chez les patients atteints d'HBP dont la fonction rénale était normale et qui ont reçu des doses pouvant atteindre 80 mg/jour pendant 12 semaines, patients chez qui les métabolites étaient probablement beaucoup plus élevés.

Chez des sujets en bonne santé (n = 69) ayant reçu finastéride à la posologie de 5 mg/jour durant 6 à 24 semaines dans le cadre de deux études, soit les concentrations de finastéride dans le sperme étaient non décelables (< 0,1 ng/mL), soit elles pouvaient aller jusqu'à 10,54 ng/mL. Dans une étude antérieure utilisant une technique de dosage moins sensible, les concentrations de finastéride mesurées dans le sperme de 16 sujets ayant reçu 5 mg/jour de finastéride, étaient soit non décelables (< 1,0 ng/mL), ou encore elles pouvaient atteindre 21 ng/mL. Ainsi, selon des estimations fondées sur un volume d'éjaculat de 5 mL, la quantité de finastéride dans l'éjaculat serait 50 à 100 fois plus faible que la dose de finastéride (5 microgrammes) n'ayant entraîné aucun effet sur le taux de DHT sérique chez l'homme adulte (*voir TOXICOLOGIE, Études sur l'embryogenèse*).

On a décelé du finastéride dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients traités durant une période de 7 à 10 jours avec le finastéride, cependant il ne semble pas que cet agent se concentre de façon préférentielle dans le LCR.

Pharmacologie chez l'animal

La capacité du finastéride d'inhiber la 5 alpha-réductase 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 l'administration d'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 par 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 glande. 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, car à raison de 2,5 mg/jour, le finastéride 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 ^3H -DHT, alors que la DHT non marquée l'a fait à une 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'activité antiœstrogénique, utérotripe, antiprogestative, androgénique ou progestative. Ces données concordent avec l'hypothèse selon laquelle le finastéride inhiberait spécifiquement la 5 alpha-réductase 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 en ce qui a trait aux fonctions rénale, gastrique ou respiratoire chez le chien, ou à l'appareil cardiovasculaire chez le chien et le rat.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration du finastéride	DL ₅₀ mg/kg
Souris	Mâle	Orale	596
	Femelle	Orale	486
	Mâle	Intrapéritonéale	391
	Femelle	Intrapéritonéale	372
Rat	Mâle	Orale	967
	Femelle	Orale	418
	Mâle	Intrapéritonéale	1027
	Femelle	Intrapéritonéale	885
	Mâle	Sous-cutanée	> 2000
	Femelle	Sous-cutanée	> 2000
Chien	Mâle	Orale	> 1000

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 V.

TABLEAU V
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	Rat	20
	Souris	2,5
– adénomes à cellules de Leydig	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, à la lumière des connaissances actuelles sur les modifications provoquées par le médicament, la plupart des effets secondaires reliés au traitement peuvent être regroupés en trois grandes catégories (Tableau VI).

TABLEAU VI
Modifications attribuables au traitement observées chez les animaux de laboratoire

Modifications attribuables au traitement	Espèce
Dues à l'inhibition de la 5 alpha-réductase	
Réduction du poids des glandes sexuelles annexes	Rat, souris, chien
Vacuolisation de l'épididyme (tête)	Rat
Effets sur le développement du fœtus mâle	Rat
Diminution de la fécondité chez le mâle	Rat
Dues à une altération de l'équilibre endocrinien	
Hyperplasie à cellules de Leydig	Rat, souris
Adénomes à cellules de Leydig	Souris
Dues à l'induction des enzymes de biotransformation des médicaments	
Augmentation du poids du foie	Souris, rat, chien
Augmentation du poids de la thyroïde	Rat

Carcinogénèse et mutagenèse

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 (soit 3200 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain).

Dans une étude de 19 mois sur le pouvoir cancérigène du finastéride chez la souris, une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de la fréquence d'adénomes testiculaires à cellules de Leydig a été observée à une posologie de 250 mg/kg/jour (soit 2500 fois la posologie de 5 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 25 et 250 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain, respectivement) (Tableau VI).

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 ≥ 40 mg/kg/jour (soit 250 et ≥ 400 fois la posologie de 5 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 V).

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 45 mg/kg/jour (soit 200 et 450 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain, respectivement), ou chez les souris traitées pendant 19 mois, à une posologie de 2,5 mg/kg/jour (25 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain) (Tableau V).

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 ovariennes du hamster chinois mises en contact avec des concentrations élevées (450 à 550 $\mu\text{mol/L}$) de finastéride a révélé une légère augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques. De telles concentrations correspondent à environ 4000 à 5000 fois les concentrations plasmatiques maximales obtenues chez l'homme à la suite de l'administration d'une dose totale de 5 mg. De plus, les concentrations (450 à 550 $\mu\text{mol/L}$) 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 2500 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain).

Études sur la reproduction

On n'a observé aucun effet sur la fécondité, le nombre de spermatozoïdes ou 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 800 fois la posologie de 5 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 rétrocedé dans les six semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

La diminution de la fécondité chez le rat traité par le finastéride est attribuable, du moins en grande partie, aux effets du médicament sur les organes sexuels annexes (prostate et vésicules séminales) ainsi qu'à l'incapacité 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 allant de 100 mcg/kg/jour à 100 mg/kg/jour (soit de 1 à 1000 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain). En outre, les rates gravides qui ont reçu du finastéride à une posologie ≥ 30 mcg/kg/jour (soit ≥ 30 % de la posologie de 5 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 ≥ 3 mcg/kg/jour (soit ≥ 3 % de la posologie de 5 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^e et 17^e 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 similaires 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 qu'ait été la dose administrée.

L'administration de finastéride à des rates au cours de la dernière phase de la 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 30 fois la posologie de 5 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 ayant reçu du finastéride à raison de 80 mg/kg/jour (soit 800 fois la posologie de 5 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^e au 18^e jour de gestation, à des posologies pouvant atteindre 100 mg/kg/jour (soit 1000 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain).

Les effets *in utero* du finastéride durant l'embryogenèse ont été évalués (du 20^e au 100^e jour de la gestation) chez le singe rhésus, une espèce permettant davantage que le rat ou le lapin de prévoir les effets d'un médicament sur le développement humain. L'administration intraveineuse de finastéride à des guenons gravides à des doses allant jusqu'à 800 ng/jour (au moins 60 à 120 fois la concentration considérée comme la plus élevée dans le sperme d'hommes traités à la posologie de 5 mg/jour à laquelle une femme enceinte pourrait être exposée) n'a entraîné aucune anomalie chez les fœtus mâles. Les résultats d'une autre étude confirment que le singe rhésus constitue un modèle animal adéquat pour l'étude de l'embryogenèse chez l'humain. En effet, l'administration

orale de doses très élevées de finastéride (2 mg/kg/jour, soit 20 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain ou environ 1 à 2 millions de fois la concentration de finastéride considérée comme la plus élevée dans le sperme d'hommes traités à la posologie de 5 mg/jour) à des guenons gravides a entraîné des anomalies des organes génitaux externes chez les fœtus mâles. Aucune autre anomalie n'a été observée chez les fœtus mâles et aucune anomalie n'a été observée chez les fœtus femelles, quelle qu'ait été la dose administrée.

RÉFÉRENCES

1. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and the need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1997; 49(6):839-45.
2. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, Lehtonen T, Tveter K, The Scandinavian BPH study group. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. *Urology* 1995; 46(5):631-7.
3. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17(3):495-507.
4. Barry M, Carlton CE, Coffey D, Fitzpatrick J, Griffiths K, Hald T, Holtgrewe L, Jardin A, McConnell J, Mebust W, Murphy G, Roehrborn C, Smith P, Steg A. World Health Organization Consensus Committee recommendations concerning: 1. Prostate symptom score (WHO-PSS) and quality of life assessment. 2. Diagnostic work-up of patients presenting with symptoms suggestive of prostatism. 3. Patient evaluation for research studies. *Prog en Urol* 1991; (1):957-72.
5. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, Vaughan ED, Pappas F, Taylor A, Binkowitz B, Ng J, for the Finasteride Study Group. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1992; 327:1185-91.
6. Gormley GJ, Stoner E, Rittmaster RS, Gregg H, Thompson DL, Lasseter KC, Vlasses PH, Stein EA. Effects of finasteride (MK-906), a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4):1136-41.
7. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22(1):31-7.
8. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Am* 1993; 20(4):627-36.
9. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault J-P, Afridi SK, Elhilali MM, Prospect Study Group. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *Can Med Assoc J* 1996; 155(9):1251-9.
10. Stoner E, Members of the Finasteride Study Group. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43(3):284-94.

11. Tammela TLJ, Kontturi M J. Urodynamic effects of finasteride in the treatment of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993; 149(2):342-4.
12. Tempany CMC, Partin AW, Zerhouni EA, Zinreich SJ, Walsh PC. The influence of finasteride on the volume of the peripheral and periurethral zones of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993; 22(1):39-42.
13. Thompson IM, Goodman PJ, M.S., Tangen CM, Lucia MS, M.D., Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman, CA Jr. The Influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:211-20.
14. Vermeulen A, Giagulli VA, De Schepper P, Buntinx A, Stoner E. Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5alpha-reductase in humans. *The Prostate* 1989;14(1):45-53.
15. Monographie de Proscar[®], Merck Frosst Canada Ltée. Date de révision : 5 février 2018, numéro de contrôle : 211614.
16. Étude comparative de biodisponibilité effectuée sur des comprimés FINASTERIDE à 5 mg et des comprimés de Proscar[®] à 5 mg pris à jeun.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr FINASTERIDE
Comprimés de finastéride

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 FINASTERIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FINASTERIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

LE TRAITEMENT PAR FINASTERIDE EST RÉSERVÉ AUX HOMMES

Les raisons d'utiliser ce médicament :

FINASTERIDE est utilisé pour traiter les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate. FINASTERIDE peut également être utilisé pour réduire le risque d'incapacité soudaine à uriner.

FINASTERIDE n'est pas approuvé pour la prévention du cancer de la prostate.

Les effets de ce médicament :

FINASTERIDE diminue les taux d'une hormone importante appelée *dihydrotestostérone* (DHT), laquelle est en grande partie responsable de l'augmentation du volume de la prostate. Chez la plupart des hommes, cette baisse du taux d'hormones entraîne une réduction du volume de la prostate, ce qui, au cours des mois qui suivent, peut entraîner une amélioration graduelle du débit urinaire et une diminution des symptômes. FINASTERIDE aide à réduire le risque d'incapacité soudaine à uriner (c.-à-d. de rétention urinaire aiguë) et de devoir subir une chirurgie.

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

Ne prenez pas FINASTERIDE si vous croyez être allergique à l'un de ses ingrédients.

Les femmes et les enfants ne devraient pas prendre FINASTERIDE. Les femmes enceintes ou qui sont susceptibles de l'être ne doivent pas utiliser FINASTERIDE (*voir* « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse »).

L'ingrédient médicinal est :

Le finastéride.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Amidon prégélifié, bleu opadry (hypromellose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, AD&C bleu n° 2 Carmin d'indigo sur substrat d'aluminium 11 % – 14 %), cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, povidone et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Chaque comprimé FINASTERIDE contient 5 mg de finastéride.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Grossesse : Les femmes enceintes ou qui sont susceptibles de l'être ne doivent pas utiliser FINASTERIDE. Elles ne doivent pas non plus manipuler des comprimés qui ont été écrasés ou brisés, car en cas d'absorption orale ou cutanée de l'ingrédient actif de FINASTERIDE, leur bébé, s'il s'agit d'un garçon, pourrait naître avec une anomalie des organes génitaux. L'enrobage des comprimés FINASTERIDE empêche le contact avec l'ingrédient actif lors de la manipulation normale du produit, à condition toutefois que ces derniers ne soient ni brisés, ni écrasés. Toute femme enceinte qui entre en contact avec l'ingrédient actif de FINASTERIDE doit consulter un médecin.

Vous devrez consulter régulièrement votre médecin pendant le traitement par FINASTERIDE.

Assurez-vous de respecter le calendrier des rendez-vous établi par votre médecin.

Antigène prostatique spécifique (APS) – Votre médecin vous a peut-être fait passer un test pour mesurer le taux d'APS dans votre sang aux fins du dépistage du cancer de la prostate. Étant donné que FINASTERIDE peut modifier le taux d'ASP, vous devriez informer votre médecin que vous prenez ce médicament. Pour plus de renseignements à ce sujet, consultez votre médecin.

FINASTERIDE peut faire augmenter le risque d'être atteint d'une forme grave du cancer de la prostate.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance, les médicaments en vente libre et les produits à base de plantes.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez FINASTERIDE comme votre médecin vous l'a indiqué.

Dose habituelle :

Un comprimé de 5 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez simplement la prochaine à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose supplémentaire pour vous rattraper.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, FINASTERIDE peut avoir des effets secondaires. Les effets secondaires causés par FINASTERIDE comprennent :

- l'impuissance (l'incapacité à avoir une érection);
- une diminution de la libido (désir sexuel);
- des troubles de l'éjaculation, comme une diminution de la quantité de sperme libérée durant les rapports sexuels.

Certains hommes peuvent aussi présenter un gonflement ou une sensibilité des seins.

D'autres patients ont également signalé les effets suivants :

- réactions allergiques, telles qu'éruptions cutanées, démangeaisons, urticaire, gonflement des lèvres, de la langue de la gorge et du visage;
- douleurs testiculaires;
- incapacité à avoir une érection, même après l'arrêt du traitement;
- une lésion musculaire, une douleur musculaire, une faiblesse musculaire et des résultats d'analyses de laboratoire anormaux (hausse du taux de créatine kinase);
- des troubles de l'éjaculation se poursuivant après l'arrêt du médicament;
- stérilité masculine et/ou une mauvaise qualité du sperme (une amélioration de la qualité du sperme a été signalée après l'arrêt du traitement);
- dépression;
- diminution de la libido se poursuivant après l'arrêt du traitement.

De rares cas de cancer du sein chez l'homme ont également été observés.

Vous devez aviser sans délai votre médecin de tout changement dans les seins, tels que bosses, douleur ou écoulement mammaire.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Réactions allergiques, telles qu'éruptions cutanées, urticaire ainsi que gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage.			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

RANGEZ TOUS VOS MÉDICAMENTS, Y COMPRIS FINASTERIDE, HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par
Pro Doc Ltée
Laval, Québec
H7L 3W9

Dernière révision: le 12 avril 2019