

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-FINASTERIDE

5 mg

Finastéride en comprimés pelliculés de

Inhibiteur de la 5 α -réductase de type II

Apotex Inc.
150 Signet Drive, Toronto,
Ontario M9L 1T9
Canada

Date de revision :
17 janvier 2020

Numéro de contrôle : 234725

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
RANGEMENT ET STABILITÉ	11
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	13
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS.....	30

PrApo-Finasteride

5 mg

Finastéride

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / teneur	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Comprimé pelliculé à 5 mg	<i>Monohydrate de lactose, glycolate d'amidon sodique. Voir la liste complète dans la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

- Apo-Finasteride en comprimés est un inhibiteur de la 5 α -réductase de type II indiqué en monothérapie pour traiter et maîtriser l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et pour prévenir les complications urologiques afin de :
 - diminuer le risque de rétention urinaire aiguë;
 - diminuer le risque de devoir subir une intervention chirurgicale, notamment une prostatectomie transurétrale ou une prostatectomie.
- Apo-Finasteride en comprimés réduit l'hypertrophie de la prostate, améliore le débit urinaire et soulage les symptômes associés à l'HBP.
- Apo-Finasteride administré en association avec la doxazosine, un alpha-bloquant, est indiqué pour réduire le risque d'évolution des symptômes de l'HBP (augmentation confirmée ≥ 4 points de l'indice des symptômes selon l'échelle de l'AUA [American Urological Association]).

Limites d'utilisation

- Apo-Finasteride en comprimés n'est pas approuvé pour la prévention du cancer de la prostate.

Apo-Finasteride en comprimés est approprié chez les hommes dont le volume de la prostate a augmenté.

CONTRE-INDICATIONS

Apo-Finasteride en comprimés n'est pas indiqué chez les femmes et les enfants.

Apo-Finasteride en comprimés est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Grossesse : femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Contact avec le finastéride - Risque pour le fœtus de sexe masculin)

Hypersensibilité à l'un des ingrédients de la préparation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients présentant un résidu vésical important et/ou une diminution marquée du débit urinaire, il faut surveiller de près l'apparition d'obstruction urinaire.

Apo-Finasteride en comprimés n'est pas indiqué chez les patients nécessitant une intervention chirurgicale immédiate.

Aucune étude n'a été effectuée afin de déterminer si le finastéride peut être utilisé pour maîtriser 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 prendre Apo-Finasteride en comprimés, le patient devrait subir une évaluation urologique complète afin de préciser la gravité de la maladie et d'exclure une indication chirurgicale immédiate de même que la présence d'un carcinome de la prostate. Par la suite, des évaluations de suivi doivent être effectuées régulièrement afin d'évaluer la réponse clinique.

Les médecins doivent demander aux patients de les aviser s'ils remarquent tout changement au niveau des seins, par exemple, une masse, une douleur ou un écoulement mammaires. Des changements aux seins comme l'hypertrophie mammaire, la sensibilité mammaire et le néoplasme, ont été rapportés (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 sérique d'APS après six mois de traitement. Cette réduction est prévisible sur toute la plage des taux d'APS chez les patients atteints d'HBP symptomatique, quoiqu'elle puisse varier d'un patient à l'autre.

Pour interpréter les dosages en série du taux d'APS chez les hommes prenant le finastéride, 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 minimale du taux d'APS pendant un traitement par le finastéride 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 observées chez les hommes non traités par un inhibiteur de la 5 α -réductase. La non-observance du

traitement par le finastéride peut aussi modifier les résultats du dosage de l'APS. Pour interpréter des valeurs isolées du taux d'APS chez des patients prenant le finastéride depuis au moins six mois, il convient de doubler la valeur du taux d'APS avant de la comparer avec les valeurs normales observées chez les hommes non traités. Ces ajustements permettent de préserver l'utilité de l'APS comme outil de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes traités par le finastéride.

En présence d'un cancer de la prostate, le finastéride peut également réduire le taux sérique d'APS. Le rapport APS libre/APS total (pourcentage d'APS libre) demeure constant même sous l'influence du finastéride. Si les cliniciens choisissent de recourir au pourcentage d'APS libre comme outil de dépistage d'un cancer de la prostate chez les hommes traités par le finastéride, il ne semble pas nécessaire d'ajuster cette valeur.

Risque accru de cancer de la prostate de grade élevé

Pendant l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) d'une durée de 7 ans, les hommes de 55 ans et plus dont la prostate était initialement normale au toucher rectal et le taux d'APS était $\leq 3,0$ ng/mL, qui ont reçu le finastéride à raison de 5 mg/jour, avaient 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 INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES). Des résultats semblables ont été observés lors d'une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de quatre ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 α -réductase (dutastéride, AVODART*) (dutastéride 1 % vs placebo 0,5 %). Les inhibiteurs de la 5 α -réductase pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate de grade élevé. Il n'a pas été possible d'établir si l'effet des inhibiteurs de la 5 α -réductase sur la réduction du volume de la prostate, ou sur les facteurs liés aux études, avait un impact sur les résultats de ces études.

Avant d'instaurer le traitement par le finastéride, il faut procéder à des examens adéquats pour écarter toute autre affection urologique, notamment un cancer de la prostate pouvant s'apparenter à une HBP.

Populations particulières

Grossesse et allaitement

Apo-Finasteride en comprimés est contre indiqué chez les femmes enceintes ou pouvant le devenir (voir CONTRE- INDICATIONS). Les inhibiteurs de la 5 α -réductase de type II, tel que le finastéride, pouvant inhiber la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, le finastéride administré pendant la grossesse peut provoquer des anomalies des organes génitaux externes chez le fœtus de sexe masculin. On ignore si le finastéride est excrété dans le lait maternel humain. Chez la rate en gestation, le finastéride à faible dose provoquait des anomalies des organes génitaux externes chez des rejetons 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 survenait durant la prise du médicament ou une exposition à celui-ci (voir TOXICOLOGIE, Études sur l'embryogenèse).

Contact avec les comprimés de finastéride en comprimés pelliculés - Risque pour le fœtus de sexe masculin

Les femmes ne doivent pas manipuler de comprimés d'Apo-Finasteride en comprimés écrasés ou brisés lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de le devenir, à cause de la possibilité d'absorption

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

du finastéride et des risques subséquents pour le fœtus de sexe masculin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse et allaitement). L'enrobage d'Apo-Finasteride en comprimés prévient le contact avec le principe actif en cours de manipulation sous conditions normales, à condition que les comprimés ne soient pas brisés ou écrasés.

Pédiatrie

Apo-Finasteride en comprimés n'est pas indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

Surveillance et analyses de laboratoire

Effets sur le taux d'APS

Le taux d'APS est corrélé avec l'âge du patient et avec le volume de la prostate; il existe également une corrélation entre le volume de la prostate et l'âge du patient. Lors de l'interprétation du taux d'APS, il faut se rappeler que ce taux diminue chez les patients sous Apo-Finasteride en comprimés.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Apo-Finasteride en comprimés est bien toléré.

Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques

Dans l'étude *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study*, l'innocuité du finastéride à 5 mg/jour (1524 patients) a été comparée à celle d'un placebo (1516 patients) durant 4 ans. Le taux d'interruption du traitement par finastéride par suite d'effets indésirables reliés au médicament a été de 4,9 % (74 patients), par rapport à 3,3 % (50 patients) sous placebo. En outre, 3,7 % des patients (57) sous finastéride et 2,1 % des patients (32) sous placebo ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables sexuels, qui ont été les effets indésirables le plus souvent rapportés.

Le tableau 1 présente les seuls effets cliniques indésirables, considérés comme possiblement, probablement ou certainement reliés au médicament, survenus à fréquence égale ou supérieure à 1 % sous finastéride et plus souvent que sous placebo, durant les 4 ans de l'étude. 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 1

Évènements indésirables reliés au médicament

	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'éjaculat	Placebo	0,8	0,5
	Finastéride	3,7	1,5
Troubles de l'éjaculation	Placebo	0,1	0,1
	Finastéride	0,8	0,2

	Traitement	1 ^{re} année (%)	2 ^e , 3 ^e et 4 ^e années* (%)
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 années 2, 3 et 4

Le profil d'effets indésirables observés dans les études de phase III contrôlées par placebo 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 *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study*. Aucun effet indésirable additionnel n'a été mis en évidence lors du prolongement du traitement par finastéride. La fréquence de nouveaux effets indésirables sexuels attribuables au médicament diminuait avec la durée du traitement.

Étude MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms)

L'étude MTOPS visait à comparer le finastéride à la dose de 5 mg/jour (n = 768), la doxazosine à la dose de 4 ou 8 mg/jour (n = 756), le traitement associant le finastéride à la dose de 5 mg/jour et la doxazosine à la dose de 4 ou 8 mg/jour (n = 786), et le placebo (n = 737). Dans cette étude, le profil d'innocuité et de tolérance du traitement d'association a été généralement conforme à celui des médicaments individuels. La fréquence des troubles de l'éjaculation chez les patients ayant reçu le traitement d'association a été comparable à la somme des fréquences observées pour cet effet indésirable avec chacun des deux médicaments administrés en monothérapie.

Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe ayant reçu le traitement d'association que dans le groupe ayant reçu l'un ou l'autre médicament seul sont les suivants : asthénie, hypotension orthostatique, œdème périphérique, étourdissements, diminution de la libido, rhinite, éjaculation anormale, impuissance et troubles sexuels (voir le tableau 2).

Quatre patients de l'étude MTOPS ont rapporté un cancer du sein comme effet indésirable. Trois de ces patients prenaient le finastéride seul et le quatrième, le traitement d'association. Au cours de l'étude finastéride Long-Term Efficacy and Safety, contrôlée par placebo et menée auprès de 3 040 hommes pendant 4 ans, on a rapporté 2 cas de cancer du sein chez les hommes du groupe placebo, mais aucun chez les hommes traités avec 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.

TABLEAU 2

Fréquence ≥ 2 % dans au moins un groupe de traitement

Effets indésirables attribuables au médicament rapportés dans l'étude MTOPS

Effets indésirables	Placebo (n = 737) (%)	Doxazosine 4 mg ou 8 mg* (n = 756) (%)	Finastéride (n = 768) (%)	Traitement d'association (n = 786) (%)
Organisme entier				
Asthénie	7,1	15,7	5,3	16,8
Céphalées	2,3	4,1	2,0	2,3

Effets indésirables	Placebo (n = 737) (%)	Doxazosine 4 mg ou 8 mg* (n = 756) (%)	Finastéride (n = 768) (%)	Traitement d'association (n = 786) (%)
Système cardiovasculaire				
Hypotension	0,7	3,4	1,2	1,5
Hypotension orthostatique	8,0	16,7	9,1	17,8
Fonctions métabolique et nutritionnelle				
Cedème périphérique	0,9	2,6	1,3	3,3
Système nerveux				
Étourdissements	8,1	17,7	7,4	23,2
Diminution de la libido	5,7	7,0	10,0	11,6
Somnolence	1,5	3,7	1,7	3,1
Appareil respiratoire				
Dyspnée	0,7	2,1	0,7	1,9
Rhinite	0,5	1,3	1,0	2,4
Appareil génito-urinaire				
Éjaculation anormale	2,3	4,5	7,2	14,1
Gynécomastie	0,7	1,1	2,2	1,5
Impuissance	12,2	14,4	18,5	22,6
Troubles sexuels	0,9	2,0	2,5	3,1

• On a procédé à un ajustement hebdomadaire de la dose de doxazosine (de 1 mg à 2 mg, à 4 mg, à 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 fait partie du groupe doxazosine. La majorité des patients ont reçu la dose de 8 mg pendant toute la durée de l'étude.

Autres données recueillies à long terme

Cancer de la prostate de grade élevé

L'étude PCPT, une étude de 7 ans contrôlée par placebo, à double insu et avec répartition aléatoire, a été menée auprès de 18 882 hommes d'au moins 55 ans dont la prostate était normale au toucher rectal et le taux d'APS était $\leq 3,0$ ng/mL, qui avaient reçu quotidiennement le finastéride à 5 mg ou un placebo. Les patients ont passé chaque année un examen du toucher rectal et un dosage de l'APS. En cas d'élévation du taux d'APS ou d'anomalies au toucher rectal, ou à la fin de l'étude, on effectuait une biopsie. Le taux de cancer de la prostate de stade 8-10 sur l'échelle de Gleason était plus élevé chez les hommes traités par le finastéride (1,8 %) que chez ceux sous placebo (1,1 %) (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des résultats semblables (cancer de la prostate de stade 8-10) ont été observés lors d'une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de quatre ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 α -réductase (dutastéride, AVODART[†]) (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.

Analyses de laboratoire

Lors de mesure de l'APS en laboratoire, il faut tenir compte du fait que le taux d'APS est plus bas chez les patients sous 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 constate une diminution rapide du taux d'APS dès les premiers mois de

traitement, après quoi le taux se stabilise. La nouvelle valeur de base obtenue sous traitement équivaut à environ la moitié de celle mesurée avant le traitement. Ainsi, chez le patient type sous finastéride durant six mois ou plus, il faut doubler le taux d'APS pour pouvoir le comparer aux valeurs normales obtenues chez l'homme non traité. Pour plus de détails sur l'interprétation clinique du taux d'APS, voir MISES EN GARDE, 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 sous placebo et ceux sous finastéride.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés après la commercialisation du finastéride à 5 mg et/ou du finastéride à faibles doses. Comme ces effets sont rapportés de façon volontaire par une population de taille indéterminée, 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 le prurit, l'urticaire et l'oedème angioneurotique (notamment un gonflement des lèvres, de la langue, de la 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 : troubles de l'humeur et dépression, diminution de la libido se poursuivant après l'arrêt du traitement. Des cas de troubles de l'humeur, y compris des cas d'humeur dépressive et, moins fréquemment, d'idées suicidaires, ont été rapportés chez les patients traités avec le finastéride à 5 mg. Il faut surveiller l'apparition de symptômes psychiatriques chez les patients et leur recommander de consulter un médecin si de tels symptômes surviennent.

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, hématospermie, 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 par 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 le système enzymatique lié aux cytochromes P456 responsable de la biotransformation des médicaments. Les substances testées chez l'homme comprennent le propranolol, la digoxine, le glyburide, la warfarine, la théophylline et l'antipyrine, sans que l'on ait noté d'interaction cliniquement importante. Cependant, les patients prenant des médicaments à faible indice thérapeutique, comme la phénytoïne, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au début du traitement par le finastéride.

Interactions avec des médicaments

Bien que des études spécifiques sur les interactions médicamenteuses n'aient pas été effectuées, le finastéride a été administré, dans des études cliniques, avec les agents suivants : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, acétaminophène, acide acétylsalicylique, alphabloquants,

bêtabloquants, bloqueurs calciques, dérivés nitrés, diurétiques, antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), quinolones et benzodiazépines, sans que l'on ait observé d'interaction médicamenteuse défavorable cliniquement significative.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Apo-Finasteride en comprimés en monothérapie est indiqué pour traiter et maîtriser l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et pour prévenir les complications urologiques afin de :
 - diminuer le risque de rétention urinaire aiguë;
 - diminuer le risque de devoir subir une intervention chirurgicale, notamment une prostatectomie transurétrale (PTUR) ou une prostatectomie.
- Apo-Finasteride en comprimés réduit l'hypertrophie de la prostate, améliore le débit urinaire et soulage les symptômes associés à l'HBP.
- Apo-Finasteride, administré en association avec la doxazosine, un alpha-bloquant, est indiqué pour réduire le risque d'évolution des symptômes de l'HBP (augmentation confirmée ≥ 4 points de l'indice des symptômes selon l'échelle de l'AUA [American Urological Association]).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'Apo-Finasteride en comprimés est d'un comprimé à 5 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture (voir ESSAIS CLINIQUES et, pour obtenir des renseignements sur la doxazosine, consulter la monographie de ce médicament).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 0,15 mL/s [9 mL/min]), les études pharmacocinétiques n'ayant pas montré de modification de l'élimination du finastéride.

Gériatrie

Aucun ajustement posologique n'est requis en gériatrie, bien que les études pharmacocinétiques indiquent que l'élimination du finastéride soit réduite après 70 ans (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

Dose manquée

Si une dose est oubliée, il ne faut pas prendre une dose supplémentaire le lendemain. Prendre la dose suivante comme prévu.

SURDOSAGE

Des patients ayant reçu une dose unique de finastéride pouvant atteindre 400 mg ou des doses répétées pouvant atteindre 80 mg/jour pendant trois mois n'ont présenté aucune réaction indésirable.

Pour savoir comment intervenir en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le finastéride, composé 4-azastéroïde de synthèse, inhibe la 5- α -réductase de type II, 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 diminue très efficacement la concentration prostatique et sanguine de DHT. L'affinité du finastéride pour les récepteurs androgéniques est très faible.

Dans l'étude *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study*, l'efficacité thérapeutique du finastéride contre les complications de l'HBP (intervention chirurgicale [par exemple : prostatectomie transurétrale, prostatectomie] ou rétention urinaire aiguë nécessitant évacuation par cathéter) a été évaluée chez 3 016 patients atteints de symptômes modérés ou graves d'HBP sous finastéride durant 4 ans. Dans cette étude randomisée multicentrique à double insu, contrôlée par placebo, le finastéride réduisait de 51 % le risque de complication, réduisait de façon marquée et soutenue le volume de la prostate, augmentait de manière soutenue le débit urinaire maximal et soulageait les symptômes de façon durable.

Pharmacocinétique

Dans une étude sur 15 hommes en bonne santé, la biodisponibilité moyenne (surface sous la courbe [SSC]) d'Apo-Finasteride en comprimés 5 mg atteignait 63 % (fourchette : 34 %-108 %) de celle d'une dose de 5 mg administrée par perfusion intraveineuse en 60 minutes. La concentration plasmatique maximale moyenne du finastéride atteignait 37 ng/ml (fourchette : 27- 49 ng/ml), 1 à 2 heures après l'administration. La demi-vie plasmatique d'élimination moyenne était de 6 heures (fourchette : 3-16 heures). Après administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne était de 2,75 mL/s (fourchette 1,17-4,65 mL/s) ou 165 mL/min (fourchette: 70-279 mL/min) et le volume de distribution moyen à l'équilibre était de 76 litres (fourchette: 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. Le finastéride traverse la barrière hématoencéphalique.

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

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Aucun ajustement posologique n'est requis en gériatrie, ni en présence d'insuffisance rénale.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger à température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ne doivent pas manipuler des comprimés écrasés ou brisés d'Apo-Finasteride en comprimés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, contact avec le finastéride - Risque pour le fœtus de sexe masculin).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés pelliculés pour administration orale renferment 5 mg de finastéride et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé ,cellulose microcristalline, colorants (FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthyl cellulose, macroglycérides de lauryle, monohydrate de lactose , oxyde de fer jaune), polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

Les comprimés pelliculés d'Apo-Finasteride bleus, plus ou moins en forme de pomme et biconvexes, portent l'inscription « F » d'un côté et « 5 » de l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés, et en flacons de 30, 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

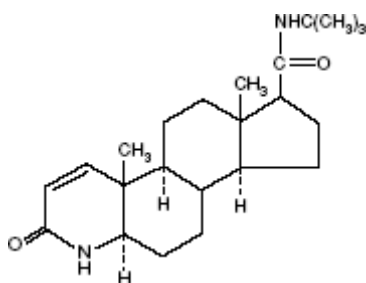
Dénomination internationale : finastéride

Nom chimique : N-(1,1-diméthyléthyl)-3-oxo-4-aza-5a-androst-1-ène-17-
carboxamide

Formule moléculaire : $C_{23}H_{36}N_2O_2$

Poids moléculaire : 372,55 g/mol

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Description : 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).

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparée

Sommaire des études de bioéquivalence entre Apo-Finasteride en comprimés de 5 mg et Proscar^{MD} en comprimés de 5 mg (médicament de référence).

Résumé des données statistiques de biodisponibilité comparée :

Une étude de bioéquivalence à double permutation des groupes, à dose unique, a été menée auprès de volontaires masculins adultes et en santé (n = 27), après administration à jeun d'une dose orale unique de 1 comprimé de 5 mg d'Apo-Finasteride ou de Proscar^{MD} (finastéride). Les résultats indiquent la bioéquivalence entre les comprimés de 5 mg d'Apo-Finasteride et ceux de Proscar^{MD}. Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

Finastéride (Comprimés de 5 mg) Données d'observation teneur non vérifiée Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Apo-Finasteride en comprimés (finastéride) fabriqué par Apotex Inc., Toronto, Canada	PROSCAR ^{MD} 5 mg (finastéride) fabriqué par Merck Frosst Canada Ltd.	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC _T (ng.h / ml)	420,862, 438,972 (28,1 %)	396,212, 416,453 (32,6 %)	106,1 %	100,29 – 112,34 %
SSC _I (ng.h / ml)	437,621, 459,830 (30,8 %)	413,462, 438,354 (35,3 %)	105,8 %	99,97- 111,93 %
C _{max} (ng / ml)	49,230, 50,583 (24,2 %)	47,236, 48,525 (24,3 %)	104,0 %	98,64- 109,61 %
T _{max} [§] (h)	2,330 (1,250 – 4,000)	2,670 (1,250 – 4,000)		
T _{1/2} [€] (h)	7,248 (32,5 %)	7,369 (33,5 %)		

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Les données des études décrites ci-après semblent indiquer que le finastéride renverse le processus de l'HBP chez les hommes dont la prostate est hypertrophiée. Elles montrent : une réduction du risque de rétention urinaire aiguë, une réduction du risque de devoir subir une intervention chirurgicale, un soulagement des symptômes liés à l'HBP, une augmentation du débit urinaire maximal et réduction du volume de la prostate.

L'efficacité du finastéride, à la posologie de 5 mg/jour, a été évaluée chez des patients présentant des symptômes d'HBP et une augmentation du volume de la prostate (détectée par toucher rectal), dans deux études d'un an de phase III, randomisées, à double insu et contrôlées par placebo, et durant la prolongation de ces études, sans insu pendant 5 ans. Parmi les 536 patients affectés à recevoir du finastéride à 5 mg/jour, 234 ont poursuivi le traitement 5 ans de plus, et les données recueillies auprès de ces patients ont pu être analysées. Les paramètres d'efficacité étaient le score 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 le cadre de l'étude Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study. Dans cette étude de 4 ans, multicentrique, à double insu, randomisée et contrôlée par placebo, on a évalué les effets du finastéride à 5 mg/jour sur les symptômes de l'HBP et les événements urologiques (intervention chirurgicale [p. ex. prostatectomie transurétrale ou prostatectomie] ou rétention urinaire aiguë nécessitant cathéter). Trois mille quarante (3040) patients de 45 à 78 ans, qui présentaient des symptômes modérés ou graves d'HBP et une hypertrophie de la prostate au toucher rectal, ont été randomisés à recevoir soit du finastéride (1 524) soit un placebo (1 516). Parmi ces patients, 3016 ont pu être évalués sur le plan de l'efficacité. Le nombre de patients ayant terminé l'étude de 4 ans se chiffre à 1883 (1000 sous finastéride et 883 sous placebo). Le débit urinaire maximal et le volume de la prostate ont aussi été mesurés (voir ci-après le passage sur l'efficacité). Les investigateurs ont colligé les effets indésirables signalés par les patients à chaque visite et ont dû déterminer le lien éventuel de causalité entre ces effets et le médicament. Les effets indésirables reliés au médicament rapportés dans l'étude *Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study* sont comparables à ceux notés dans les études antérieures et sont présentés à la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES. L'incidence des cas de cataracte et de diabète était plus élevée sous finastéride (4,2 % et 2,8 %) que sous placebo (2,5 % et 1,7 %), mais on ignore la portée clinique de cette observation. Selon les investigateurs, 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 Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study, 13,2 % des patients sous placebo ont dû subir une intervention chirurgicale ou ont présenté une rétention urinaire aiguë nécessitant un cathéter, en comparaison de 6,6 % des patients sous finastéride, ce qui représente une réduction de 51 % du risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale ou de développer une rétention urinaire aiguë, durant 4 ans. Le finastéride a réduit de 55 % le risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale (soit 10,1 % sous placebo c. 4,6 % sous finastéride) et a réduit de 57 % le risque de rétention urinaire aiguë (soit 6,6 % sous placebo c. 2,8 % sous finastéride). La différence de réduction du risque, entre les deux groupes, était manifeste dès la première évaluation (après 4 mois) et s'est maintenue durant les 4 années de l'étude (voir figures 1 et 2). Le tableau 3 illustre le taux de survenue 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

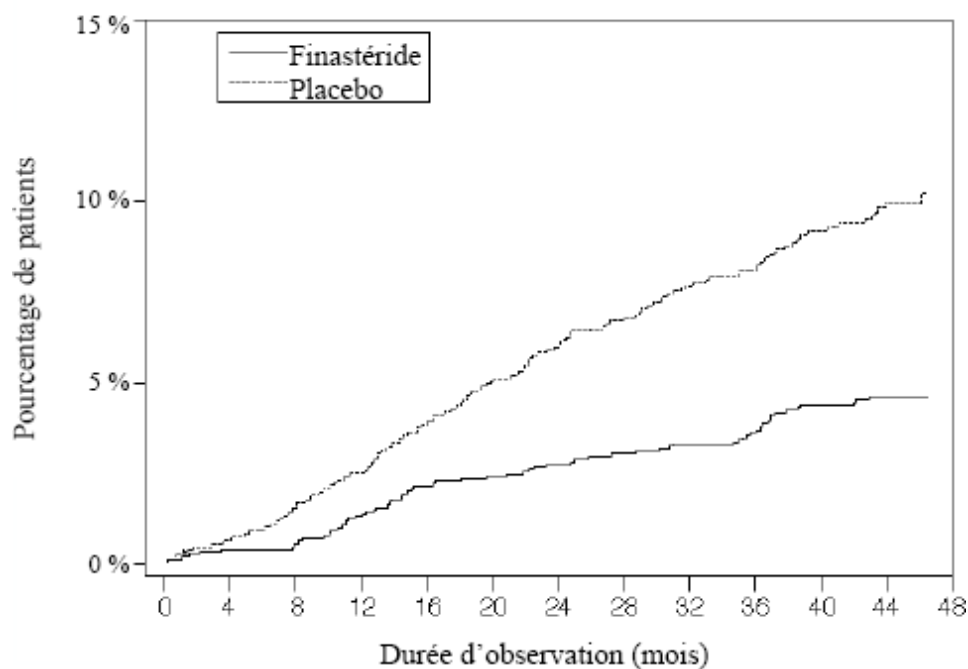


Figure 2
Pourcentage de patients ayant présenté une rétention urinaire aiguë (spontanée et provoquée)

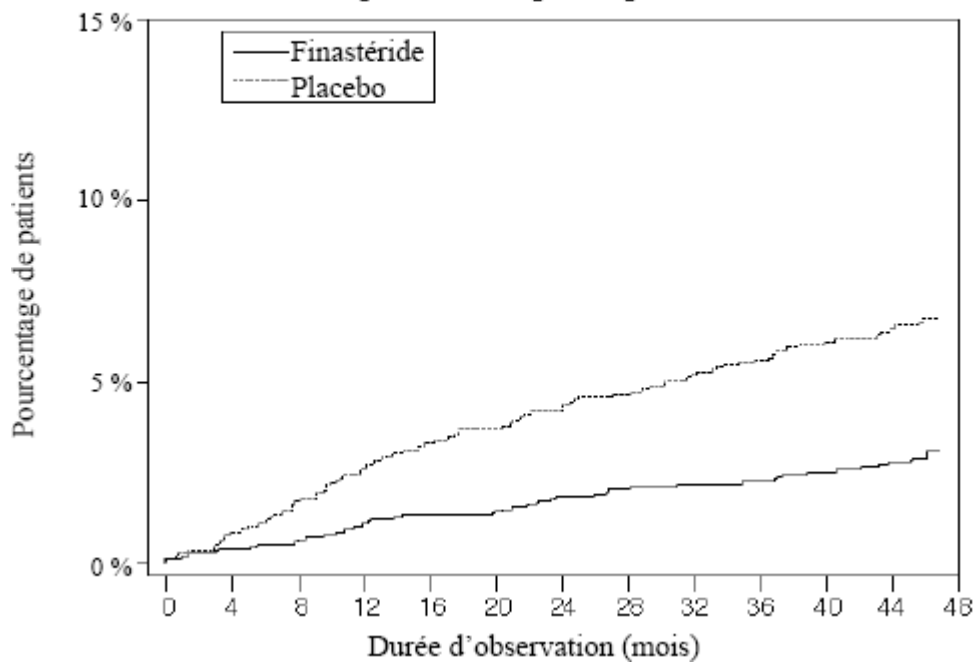


TABLEAU 3

Fréquence des événements urologiques et réduction du risque sous finastéride, sur 4 ans			
	Pourcentage de patients		Réduction du risque
	Placebo (n=1503)	Finastéride à 5 mg (n=1513)	
Événements urologiques			
Intervention chirurgicale ou rétention urinaire aiguë	13,2 %	6,6 %	51 %*
Intervention chirurgicale [†]	10,1 %	4,6 %	55 %*
Prostatectomie transurétrale	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'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. Certains patients ont rapidement été soulagés de leurs symptômes urinaires, mais en général, il fallait au moins 6 mois avant que l'on puisse juger d'une réponse au finastéride. 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 Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study 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 du score des symptômes, en comparaison de 1,3 sous placebo ($p < 0,001$). L'amélioration du score des symptômes était évidente après un an sous finastéride et s'est maintenue durant les 4 années de l'étude. Par contre, sous placebo, le score des symptômes s'est amélioré durant la première année, mais a augmenté par la suite. En général, l'amélioration la plus marquée du score 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'un an, le débit urinaire maximal s'était considérablement accru par rapport aux valeurs initiales dès la 2^e semaine de traitement. Par comparaison au 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 des études et durant toute la prolongation de 5 ans.

Dans l'étude Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study de 4 ans, les courbes de débit urinaire maximal s'écartaient en faveur du finastéride au 4^e mois et ont continué de diverger tout au long de l'étude. La valeur initiale du débit urinaire maximal moyen était d'environ 11 mL/s dans les deux groupes. Chez les patients sous finastéride durant toute 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, par rapport à 0,2 mL/s sous placebo.

Effet sur le volume de la prostate

Dans les deux études de phase III d'un an, le volume initial moyen de la prostate, au départ, allait de

40 cm³ à 50 cm³. Dans les deux études, le volume prostatique avait diminué de façon significative par rapport au départ et par rapport au placebo lors de la 1^{re} évaluation (après 3 mois). Cet effet s'est maintenu durant la 1^{re} année de ces études et durant toute la prolongation de 5 ans.

Dans l'étude Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study de 4 ans, le volume de la prostate a été mesuré une fois par année au moyen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans un sous-groupe de patients (n = 284). Sous finastéride, le volume de la prostate a diminué par rapport au départ et par rapport au placebo durant les 4 années de l'étude. Dans le sous-groupe de patients, évalués par IRM, sous finastéride durant toute l'étude, le finastéride a entraîné une réduction de 17,9 % du volume de la prostate (de 55,9 cm³ au départ à 45,8 cm³ après 4 ans), par rapport à une augmentation de 14,1 % (de 51,3 cm³ à 58,5 cm³) sous placebo ($p < 0,001$).

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

Une méta-analyse des données d'un an de 7 études à double insu, contrôlées par placebo, de conception similaire, regroupant 4491 patients atteints d'HBP symptomatique, a montré que, sous finastéride, le soulagement des symptômes et l'amélioration du débit urinaire maximal ont été plus prononcés lorsque la prostate était plus volumineuse au départ (environ 40 cm³ ou plus).

Étude MTOPS

L'étude MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) est une étude multicentrique menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de quatre à six ans (cinq ans en moyenne) menée auprès de 3 047 hommes atteints d'HBP symptomatique, qui ont été répartis au hasard pour recevoir finastéride à raison de 5 mg/jour (n = 768), la doxazosine à raison de 4 ou 8 mg/jour* (n = 756), une association de finastéride à raison de 5 mg/jour et de doxazosine à raison de 4 ou 8 mg/jour* (n = 786) ou un placebo (n = 737).

L'âge moyen des patients lors de la répartition aléatoire 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, avec un indice moyen des symptômes selon l'échelle de l'AUA d'environ 17 sur 35.

Le paramètre principal évalué était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et l'évolution clinique de l'HBP, définie comme la survenue de l'un des événements suivants : augmentation confirmée de 4 points ou plus de l'indice des symptômes comparativement aux valeurs initiales, rétention urinaire aiguë, insuffisance rénale liée à l'HBP (augmentation de la créatinine), infections urinaires récidivantes ou urosepsie, ou incontinence. Comparativement au placebo, finastéride, la doxazosine et le traitement d'association ont entraîné une réduction significative du risque d'évolution clinique de l'HBP de 34 %, de 39 % et de 67 %, respectivement. Le traitement d'association a entraîné une réduction significativement plus marquée du risque d'évolution

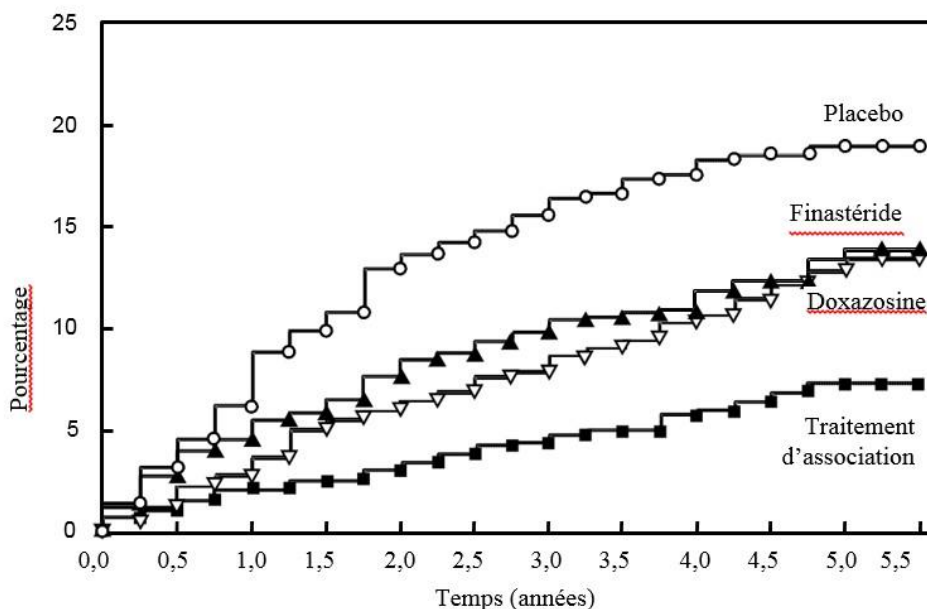
*La dose a été augmentée à partir de 1 mg jusqu'à 4 ou 8 mg au cours d'une période de trois semaines.

Aucune différence significative n'a été observée entre l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie (voir la figure 3). La majorité des événements (274 sur 351) représentant une évolution de l'HBP correspondaient à une hausse ≥ 4 points de l'indice des symptômes; selon cette définition, le risque d'évolution de l'indice des symptômes a diminué de 30 %, 46 % et 64

% dans les groupes finastéride, doxazosine et traitement d'association, respectivement, comparativement au placebo (9,6 % avec finastéride, 7,8 % avec la doxazosine, 5,2 % avec le traitement d'association et

13,6 % avec le placebo). Des réductions de l'indice moyen des symptômes, par rapport aux valeurs initiales, ont été observées après 4 ans dans les groupes ayant reçu finastéride, la doxazosine ou le traitement d'association (voir le tableau 4).

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



TABEAU 4

Variation de l'indice des symptômes selon l'échelle de l'AUA, par rapport aux valeurs initiales, après 4 ans selon le groupe de traitement dans l'étude MTOPS

	Placebo n = 534	Doxazosine n = 582	Finastéride n = 565	Traitement d'association n = 598
Indice moyen au départ (É.T.)	16,8 (6,0)	17,0 (5,9)	17,1 (6,0)	16,8 (5,8)
Variation moyenne de l'indice des symptômes selon l'échelle de l'AUA	-4,9 (5,8)	-6,6 (6,1)	-5,6 (5,9)	-7,4 (6,3)
Comparaison avec le placebo		-1,8 (-2,5, -1,1)	-0,7 (-1,4, 0,0)	-2,5 (-3,2, -1,8)
Comparaison avec la doxazosine seule (IC à 95)				-0,7 (-1,4, 0,0)
Comparaison avec le finastéride seul (IC à 95 %)				-1,8 (-2,5, -1,1)

Dans l'étude MTOPS, le risque de rétention urinaire aiguë a été réduit de 67 % et de 79 % dans les groupes finastéride et traitement d'association, respectivement, comparativement au placebo (0,8 % avec finastéride, 0,5 % avec le traitement d'association et 2,4 % avec le placebo). De plus, le risque d'avoir recours à un traitement effractif relié à l'HBP a été réduit de 64 % et de 67 % dans les groupes finastéride et traitement d'association, respectivement, comparativement au placebo (2 % avec finastéride, 1,8 % avec le traitement d'association et 5,4 % avec le placebo).

Les résultats de l'étude MTOPS corroborent ceux de l'étude finastéride Long-Term Efficacy and Safety d'une durée de quatre ans et contrôlée par placebo selon lesquels le traitement avec finastéride réduit le risque de rétention urinaire aiguë et la nécessité d'avoir recours à une intervention chirurgicale reliée à l'HBP. Les résultats de l'étude MTOPS démontrent en plus que le traitement associant finastéride et la doxazosine entraîne une réduction significativement plus marquée du risque d'évolution clinique de l'HBP que la monothérapie au moyen de l'un ou l'autre des deux médicaments.

Études cliniques additionnelles

Les effets urodynamiques du finastéride contre l'obstruction du col vésical due à l'HBP ont été évalués, au moyen de techniques effractives, dans une étude à double insu de 24 semaines, contrôlée par placebo, regroupant 36 patients atteints de symptômes modérés ou graves d'obstruction urinaire, dont le débit urinaire maximal était <15 mL/s. Le finastéride à 5 mg/jour a entraîné un soulagement de l'obstruction urinaire par rapport au placebo : amélioration significative de la pression du détrusor et du débit urinaire moyen.

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

Seuls les patients sous finastéride ont présenté une nette réduction ($11,5 \pm 3,2$ mL [ÉT]) du volume total de la prostate, s'expliquant en partie par une baisse ($6,2 \pm 3$ mL) de volume de la zone périurétrale. L'hypertrophie de la zone périurétrale créant un obstacle au débit urinaire, la diminution de cette hypertrophie peut expliquer les bienfaits cliniques observés chez ces patients.

Les informations recueillies dans une étude récemment terminée de 7 ans, contrôlée par placebo, menée auprès de 18 882 hommes d'au moins 55 ans, à prostate normale au toucher rectal et au taux d'APS $\leq 3,0$ ng/mL, pourraient être pertinentes pour les hommes atteints d'HBP prenant du finastéride (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Autres données recueillies à long terme).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'humain

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) afflige la majorité des hommes de plus de 50 ans et sa prévalence augmente avec l'âge. Des études épidémiologiques suggèrent que le risque de présenter une rétention urinaire aiguë et de devoir subir une intervention chirurgicale soit triplé en présence d'hypertrophie de la prostate. L'hypertrophie de la prostate triple également le risque de symptômes urinaires modérés ou graves, et le risque de diminution du débit urinaire.

La croissance et l'augmentation du volume de la prostate, sources de 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 α -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 α -réductase de type II avec laquelle il forme un complexe enzymatique stable dont le roulement métabolique est extrêmement lent ($t_{1/2}$ ~30 jours). Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que le finastéride est un inhibiteur spécifique de la 5 α -réductase de type II et que son affinité pour les récepteurs androgéniques est très faible.

Une dose unique de 5 mg de finastéride abaissait rapidement la concentration sérique de DHT, l'effet maximal ayant été observé après 8 heures. Alors que le taux plasmatique de finastéride fluctuait sur 24 heures, celui de la DHT demeurait constant, ce qui indique l'absence de corrélation directe entre le taux plasmatique du finastéride et celui de la DHT.

On a démontré que, chez des patients atteints HBP, le finastéride à 5 mg/jour durant 4 ans diminuait le taux sérique de DHT d'environ 70 %, et était associé à une réduction médiane du volume de la prostate d'environ 20 %. De plus, le taux d'APS diminuait d'environ 50 % par rapport au départ, ce qui suggère une croissance réduite des cellules épithéliales prostatiques. La baisse du taux de DHT, la réduction de l'hypertrophie de la prostate et la diminution concomitante du taux d'APS se sont maintenues jusqu'à 4 ans au cours de ces études, où l'on observait également une augmentation du taux sérique de testostérone d'environ 10 % à 20 % (le taux demeurait toutefois dans les limites physiologiques).

Administré pendant 7 à 10 jours à des patients devant subir une prostatectomie, le finastéride réduisait d'environ 80 % la concentration prostatique de DHT. Par ailleurs, la concentration prostatique de testostérone augmentait jusqu'à 10 fois par rapport aux valeurs de départ

L'arrêt du traitement chez des volontaires en bonne santé sous finastéride pendant 14 jours ramenait la concentration de DHT aux valeurs de départ en deux semaines. 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 le taux sérique de cortisol, d'œstradiol, de prolactine, d'hormone thyroïdienne ou de thyroxine. On n'a noté aucun effet cliniquement pertinent sur le profil lipidique (cholestérol total, lipoprotéines de basse densité, lipoprotéines de haute densité et triglycérides) ou la densité minérale osseuse. On a observé une augmentation d'environ 15 % et 9 % du taux d'hormone lutéinisante (LH) et de folliculostimuline (FSH), respectivement, chez des patients traités 12 mois (le taux demeurait toutefois dans les limites physiologiques). La stimulation du taux de LH et de FSH par la gonadolibérine (GnRH) n'était pas affectée, ce qui indique que la régulation de l'axe hypophysio-testiculaire n'était pas affectée par le finastéride. L'administration de finastéride durant 24 semaines à des volontaires sains en vue d'évaluer les paramètres spermatiques 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, mais les valeurs sont 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 la biotransformation des stéroïdes C₁₉ et C₂₁, ce qui inhibe l'activité de la 5 α -réductase de type

II, tant hépatique que générale. La concentration des dérivés sériques de la DHT (les glucuronides de l'androstènediol et de l'androstérone) diminue également de façon significative. Ce schéma métabolique est semblable à celui observé dans la déficience héréditaire en 5 α -réductase de type II, caractérisée par un taux nettement abaissé de DHT et par une petite prostate ne présentant jamais d'HBP. Les patients atteints présentent également des anomalies génito-urinaires congénitales ainsi que des anomalies biochimiques, mais ils ne présentent aucun problème cliniquement important relié au déficit en 5- α -réductase de type II.

Pharmacocinétique

Après administration orale chez l'homme d'une dose de finastéride marquée au C¹⁴, 39 % en moyenne (fourchette : 32 %-46 %) de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme de dérivés et 57 % (fourchette : 51 %-64 %), dans les fèces. Le principal dérivé isolé dans l'urine a été l'acide monocarboxylique; la quantité de médicament recouvré sous forme inchangée était à peu près nulle. Un dérivé monohydroxylé comportant une chaîne latérale t-butyle a été isolé du plasma. L'activité inhibitrice de ces dérivés sur la 5 α -réductase représente tout au plus 20 % de celle du finastéride.

L'administration de doses multiples est suivie d'une phase d'accumulation lente du finastéride. Le taux plasmatique de finastéride, après administration de 5 mg/jour durant 17 jours, était supérieur de 47 à celui observé après la première dose chez des hommes de 45 à 60 ans (n = 12) et supérieur de 54 % à celui observé chez des patients de 70 ans ou plus (n = 12). La concentration minimale moyenne après 17 jours de traitement était de 6,2 ng/ml (fourchette : 2,4-9,8 ng/mL) et de 8,1 ng/mL (fourchette : 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 atteints d'HBP (âge moyen : 65 ans) sous 5 mg/jour de finastéride était de 9,4 ng/ml (fourchette : 7,1-13,3 ng/ml; n = 22) après un an de traitement.

La vitesse d'élimination du finastéride est diminuée chez les patients âgés; cependant, aucun ajustement posologique n'est requis en gériatrie. La demi-vie terminale moyenne du finastéride, à partir de 70 ans, était d'environ 8 heures (fourchette : 6-15 heures) par rapport à 6 heures (fourchette : 4-12 heures) entre 45 et 60 ans, ce qui représente une augmentation de 15 % de la surface sous la courbe (SSC) (0-24 heures) à partir de 70 ans ($p = 0,02$) après 17 jours de traitement.

Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'insuffisance rénale. Dans l'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine de 0,15 à 0,92 mL/s [9,0 et 55 mL/min]), la SSC, la concentration plasmatique maximale, la demi-vie et la liaison aux protéines après dose unique de finastéride marqué au C¹⁴ ont été semblables aux valeurs obtenues chez des volontaires sains. On a observé une diminution de l'excrétion urinaire des dérivés en présence d'insuffisance rénale. Cette diminution était associée à une augmentation de l'excrétion fécale des dérivés. On a également observé une augmentation significative de la concentration plasmatique des dérivés en présence d'insuffisance rénale (augmentation de 60 % de la SSC de la radioactivité totale). Cependant, le finastéride a été bien toléré chez les patients atteints d'HBP, à fonction rénale normale, ayant reçu jusqu'à 80 mg/jour du médicament durant 12 semaines, contexte où la concentration des dérivés était probablement bien plus élevée.

Chez des volontaires sains (n = 69) ayant reçu du finastéride à 5 mg/jour durant 6 à 24 semaines dans deux études, la concentration de finastéride dans le sperme allait de non décelable (< 0,1 ng/mL) à 10,54 ng/mL. Dans une étude antérieure, dont la technique de dosage était moins sensible, la

concentration de finastéride dans le sperme de 16 sujets sous 5 mg/jour de finastéride, allait de non décelable (< 1,0 ng/mL) à 21 ng/mL. Ainsi, à partir d'un éjaculat moyen 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 eu aucun effet sur le taux de DHT sérique chez l'homme adulte (voir TOXICOLOGIE, Études sur l'embryogénèse).

On a décelé du finastéride dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients qui en avaient pris durant 7 à 10 jours. Néanmoins, le finastéride ne semble pas se concentrer de façon préférentielle dans le LCR.

Pharmacologie chez l'animal

La capacité du finastéride d'inhiber la 5 α -réductase et de bloquer la formation de DHT *in vivo* a été démontrée chez le chien et le rat normaux. Des études ont cherché à démontrer une diminution du taux prostatique de DHT ou une réduction du volume de la prostate. Quatre heures après une injection sous-cutanée de 0,1 mg de finastéride, on observait chez le rat une diminution du taux prostatique de DHT. Chez le chien, le finastéride par voie orale à 1 mg/kg, fractionné en quatre prises sur 18 heures, diminuait la concentration prostatique de DHT 6 heures après ladernière administration. Ces études ont permis de démontrer *in vivo* que le finastéride bloque efficacement la formation de DHT.

La baisse du taux de DHT entraînait également une diminution du volume de la prostate. La réduction du volume de la prostate a été observée chez des chiens adultes normaux sous 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 réduisait de plus de 40 % le volume de la prostate. On a noté un effet analogue chez le rat mâle immature castré et traité avec de la testostérone. Le finastéride par voie orale à raison de 0,1 mg/jour inhibait significativement l'effet de la testostérone exogène sur la croissance des glandes sexuelles annexes. Cette observation résulte de l'inhibition spécifique de la 5 α -réductase, puisque le finastéride à raison de 2,5 mg/jour n'empêche pas la DHT exogène de stimuler la croissance des vésicules séminales et de la prostate ventrale d'animaux traités.

Le finastéride ne manifeste aucune activité antiandrogénique directe comme le révèle son absence d'affinité pour les récepteurs androgéniques dans le cytosol prostatique chez le rat. Le finastéride jusqu'à 10⁻⁴ M n'empêchait pas la fixation de la H³-DHT alors que la DHT non marquée l'empêchait à la CI₅₀ 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, utérotrape, antiprogestative, androgénique ou progestative. Ces données concordent avec l'hypothèse selon laquelle le finastéride inhiberait spécifiquement la 5 α -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'en évaluer l'hépatotoxicité. L'analyse du taux des 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 lésion hépatique.

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

Toxicité à court terme

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

Études de toxicité à moyen et à long terme

Les modifications attribuables au finastéride observées chez les animaux de laboratoire traités sont présentées dans le tableau 5.

TABLEAU 5

Finastéride - Organes cibles évalués dans les études chez l'animal

Modifications attribuables au traitement	Espèce	Dose sans effet (mg/kg/jour)
Vacuolisation de l'épididyme (tête)	Rat	0,1
Testicules - hyperplasie des cellules de Leydig	Rat	20
	Souris	2,5
- adénomes des 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

On a pu déterminer de façon précise une dose sans effet pour la plupart des changements liés au

traitement observés chez les animaux de laboratoire. La plupart des effets secondaires reliés au traitement peuvent être regroupés en trois grandes catégories, en fonction des connaissances actuelles sur les modifications provoquées par le médicament (Tableau 6).

TABLEAU 6

Modifications attribuables au traitement observées chez les animaux de laboratoire

Modifications attribuables au traitement	Espèce
<ul style="list-style-type: none"> • Dues à l'inhibition de la 5-α-réductase Réduction du poids des glandes sexuelles annexes Vacuolisation de l'épididyme (tête) Effets sur le développement du fœtus mâle Diminution de la fertilité chez le mâle 	<p>Rats, souris, chien</p> <p>Rats</p> <p>Rats</p> <p>Rats</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dues à une altération de l'équilibre endocrinien Hyperplasie à cellules de Leydig Adénomes à cellules de Leydig 	<p>Rats, Souris</p> <p>Souris</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dues à l'induction des enzymes de biotransformation du médicament Augmentation du poids du foie Augmentation du poids de la thyroïde 	<p>Souris, rats, chiens</p> <p>Rats</p>

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucun indice d'effet cancérogène n'a été observé lors d'une étude de 24 mois sur des rats recevant jusqu'à 320 mg/kg/jour de finastéride (soit 3200 fois la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain).

Dans une étude de cancérogénèse de 19 mois sur la souris, une augmentation statistiquement significative ($p \leq 0,05$) de la fréquence d'adénomes des cellules de Leydig a été observée sous 250 mg/kg/jour de finastéride (soit 2500 fois la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain); aucun adénome n'a été décelé chez des souris recevant 2,5 ou 25 mg/kg/jour de finastéride (soit 25 et 250 fois la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain, respectivement) (Tableau 6).

On a observé une augmentation de la fréquence d'hyperplasie des 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 recevant des doses élevées de finastéride (Tableau 5).

Aucune modification des cellules de Leydig attribuable au médicament n'a été observée chez les rats ou les chiens ayant reçu 20 mg/kg/jour ou 45 mg/kg/jour de finastéride pendant 12 mois (200 et 450 fois la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain, respectivement), ou chez les souris ayant reçu 2,5 mg/kg/jour de finastéride pendant 19 mois (25 fois la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain) (Tableau 5).

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 sous concentration élevée (450 à 550 $\mu\text{mol/L}$) de finastéride a révélé une légère augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques. Ces concentrations correspondent à environ 4000 ou 5000 fois la concentration plasmatique maximale obtenue chez l'homme après administration d'une dose totale de 5 mg. De plus, il est impossible d'atteindre, dans un organisme, les concentrations (450 à 550 $\mu\text{mol/L}$) utilisées dans les études *in vitro*. Lors d'une étude 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 2 500 fois la dose 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 sexuellement à maturité, ayant reçu jusqu'à 12 semaines durant 80 mg/kg/jour de finastéride (soit 800 fois la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain).

Chez des rats mâles sexuellement à maturité 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, lorsque le traitement se poursuivait jusqu'à 24 ou 30 semaines, on notait 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 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 la 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.

Développement de développement

On a observé des cas d'hypospadias, de manière proportionnelle à la dose, à une fréquence de 3,6 % à 100 %, chez la progéniture mâle de rates gravides ayant reçu de 100 $\mu\text{g/kg/jour}$ à 100 mg/kg/jour de finastéride (soit 1 à 1000 fois la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain). En outre, les rates gravides sous finastéride à dose ≥ 30 $\mu\text{g/kg/jour}$ (soit ≥ 30 % de la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain) ont donné naissance à des rejetons mâles dont la prostate et les vésicules séminales étaient de faible poids, et qui présentaient un retard dans la formation du sillon balanopréputial et une gynécomastie transitoire; les femelles gravides sous dose ≥ 3 $\mu\text{g/kg/jour}$ (soit ≥ 3 % de la dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain) ont donné naissance à des rejetons mâles dont l'espace anogénital était réduit. La période critique au cours de laquelle ces effets peuvent être provoqués a été définie chez le rat comme allant du 16^e au 17^e jour de gestation.

Les modifications décrites ci-dessus correspondent aux effets pharmacologiques prévus des inhibiteurs de la 5 α -réductase de type II. Bon nombre de ces modifications (p. ex. : hypospadias) observées chez les rats mâles exposés *in utero* au finastéride, sont similaires à celles rapportées chez les garçons atteints de déficit héréditaire en 5 α -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; 30 fois la dose 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 (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 lapin exposés au finastéride *in utero* du 6^e au 18^e jour de gestation, à des posologies pouvant atteindre 100 mg/kg/jour (soit 1 000 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 gestation) chez le singe rhésus, une espèce dont le développement s'apparente plus à celui de l'humain qu'à celui du rat ou du lapin. L'administration intraveineuse, à des guenons gravides, de finastéride jusqu'à 800 ng/jour (au moins 60 à 120 fois la concentration considérée comme la plus élevée dans le sperme d'hommes recevant 5 mg/jour, et donc 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 dose de 5 mg/jour recommandée chez l'humain ou environ 1 à 2 millions de fois l'exposition spermatique au finastéride la plus élevée possible sous 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 que soit 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 α -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):31-37.
- 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 McConnell JD, et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
- 10 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.
- 11 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.

- 12 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):342-44.
- 13 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
- 14 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.
- 15 Vermeulen A, Giagulli VA, De Schepper P, Buntinx A, Stoner E. Hormonal effects of an orally active 4-azasteroid inhibitor of 5 α -reductase in humans. *The Prostate* 1989; 14(1):45-53.
- 16 Monographie de produit, PROSCAR^{MD} (finasteride, USP), numéros de contrôle : 211614, 110782, Merck Canada (5 février 2018).
- 17 Monographie de produit, ACH-FINASTERIDE (finasteride, USP), numéros de contrôle : 234075, Accord Canada (10 decembre 2019)

**PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX
CONSOMMATEURS**

**PrAPO-FINASTERIDE
finastéride**

La présente notice est la troisième et dernière partie de la monographie de produit d'Apo-Finasteride en comprimés, publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé, qui ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Apo-Finasteride en comprimés. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Apo-Finasteride EN COMPRIMÉS EST UN MÉDICAMENT RÉSERVÉ AUX HOMMES.

Indications :

Apo-Finasteride en comprimés est un médicament utilisé pour le traitement des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

Apo-Finasteride en comprimés peut également être utilisé pour réduire le risque d'incapacité soudaine à uriner et la nécessité d'avoir à subir une intervention chirurgicale.

Votre médecin peut vous prescrire Apo-Finasteride avec un autre médicament appelé doxazosine, un alpha- bloquant, afin d'aider à mieux maîtriser vos symptômes d'HBP.

Si votre médecin vous a également prescrit la doxazosine, veuillez lire aussi le feuillet de renseignements à l'intention du patient de ce médicament.

Apo-Finasteride en comprimés n'est pas approuvé pour la prévention du cancer de la prostate.

Mode d'action

Apo-Finasteride en comprimés abaisse la concentration d'une hormone importante appelée DHT (dihydrotestostérone), responsable en grande partie de l'hypertrophie de la prostate. La baisse du taux de DHT fait diminuer le volume de la prostate hypertrophiée chez la plupart des patients, ce qui peut améliorer graduellement le jet urinaire et soulager les symptômes en quelques mois. Apo-Finasteride en comprimés aide à réduire le risque d'incapacité soudaine à uriner (rétention urinaire aiguë) et la nécessité de devoir subir une intervention chirurgicale.

Contre-indications :

Vous ne devez pas prendre Apo-Finasteride en comprimés si vous croyez être allergique à l'un des ingrédients du médicament.

Les femmes et les enfants ne doivent pas prendre Apo-Finasteride en comprimés. Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ne doivent pas prendre Apo-Finasteride en comprimés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse).

Ingrédient médicinal :

Le finastéride

Ingrédients non médicinaux importants :

amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, colorants (FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxylpropylméthyl cellulose, macroglycérides de lauryle, monohydrate de lactose , oxyde de fer jaune), polyéthylèneglycol, colorants (FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune), amidon pré-gélatinisé , macroglycérides de lauryle, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques offertes :

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de finastéride.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Grossesse : Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir ne doivent pas prendre Apo-Finasteride en comprimés. Elles ne doivent pas non plus manipuler de comprimés d'Apo-Finasteride écrasés ou brisés. Si l'ingrédient actif d'Apo-Finasteride en comprimés est absorbé par la bouche ou par la peau d'une femme enceinte d'un fœtus de sexe masculin, il y aurait un risque que le bébé présente des anomalies des organes sexuels à la naissance.

L'enrobage des comprimés d'Apo-Finasteride prévient le contact avec l'ingrédient actif au cours des manipulations dans des conditions normales, à condition que les comprimés ne soient pas brisés ou écrasés. Toute femme enceinte qui est en contact avec l'ingrédient actif d'Apo-Finasteride en comprimés doit consulter un médecin.

Vous devez consulter votre médecin régulièrement pendant le traitement par Apo-Finasteride en comprimés. 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 déterminer votre taux sanguin d'APS aux fins du dépistage du cancer de la prostate. Apo-Finasteride en comprimés peut modifier les taux d'APS.

Vous devez aviser votre médecin que vous prenez Apo-Finasteride en comprimés. Pour plus de renseignements à ce sujet, consultez votre médecin.

Apo-Finasteride en comprimés peut augmenter le risque d'avoir une forme plus grave de cancer de la prostate.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Faites savoir à votre médecin ou votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales.

Le traitement associant Apo-Finasteride et la doxazosine peut augmenter le risque d'étourdissements, d'hypotension orthostatique (étourdissements lors du changement de la position couchée à la position debout), de faiblesse, d'impuissance et d'éjaculation anormale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Apo-Finasteride en comprimés exactement comme l'a prescrit votre médecin.

Posologie usuelle

Un comprimé de 5 mg une fois par jour, par voie orale, avec ou sans aliments.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, ne doublez pas la dose le lendemain. Prenez seulement la dose habituelle.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-FINASTERIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptôme.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, Apo-Finasteride en comprimés peut causer des effets secondaires. Les effets secondaires attribuables à Apo-Finasteride en comprimés peuvent inclure :

- l'impuissance (incapacité à avoir une érection);
- une baisse de la libido;
- certains changements au moment de l'éjaculation comme une diminution du volume de sperme libéré à l'éjaculation.

De plus, certains hommes peuvent présenter un

gonflement ou une sensibilité des seins. Certains hommes ont également rapporté les effets secondaires suivants :

- une réaction allergique telle qu'une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'urticaire et un gonflement des lèvres de la langue, de la gorge et du visage;
- une douleur testiculaire;
- la présence de sang dans le sperme;
- une incapacité à avoir une érection, même après l'arrêt du médicament;
- 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;
- une infertilité chez l'homme et/ou une mauvaise qualité du sperme.
- Une amélioration de la qualité du sperme a été rapportée après l'arrêt du traitement;
- la dépression;
- une perte d'intérêt pour les relations sexuelles persistant après l'arrêt du traitement.
- des changements d'humeur, lesquels peuvent inclure des idées suicidaires.

Des cas de cancer du sein chez l'homme ont également été rapportés, quoique rarement.

Vous devez aviser sans délai votre médecin si vous remarquez tout changement au niveau des seins comme une masse, une douleur ou un écoulement mammaires.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas		
Rares	Réactions allergiques telles qu'une éruption cutanée, de l'urticaire, un gonflement des lèvres, la langue, 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 par Apo-Finasteride en comprimés.

Dernière révision : 17 janvier 2020

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Ranger à température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

GARDEZ APO-FINASTERIDE EN COMPRIMÉS ET TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE PORTÉE DES ENFANTS.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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 INFORMATIONS

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-FINASTERIDE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.