

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

^{Pr}**AG-Finasteride**

Comprimés de finastéride

Comprimés enrobés par film à 5 mg

USP

Inhibiteur de la 5 α -réductase de type II

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :
06 août 2019

Date de révision :
29 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 291219

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique](#)

2024-10

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.4 Résultats de laboratoire anormaux.....	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	13
9.4	Interactions médicament-médicament.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1	Mode d'action.....	14
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	19
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	19
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Études cliniques par indication	19
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	26
15	MICROBIOLOGIE.....	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	31
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- AG-Finasteride (comprimés de finastéride, USP), un inhibiteur de la 5 α -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 événements 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) et une prostatectomie.
- AG-Finasteride entraîne une régression de l'hypertrophie de la prostate, une amélioration du débit urinaire et un soulagement des symptômes reliés à l'HBP.
- AG-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

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

Le traitement avec AG-Finasteride est approprié chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'est pas associée à des différences significatives sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

AG-Finasteride est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Grossesse – Chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Contact avec le finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin)

- Hypersensibilité à l'un des composants du médicament AG-

Finasteride n'est pas indiqué chez les femmes et les enfants.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- AG-Finasteride, administré en monothérapie, est indiqué pour le traitement et la maîtrise de l'HBP et pour la prévention des événements 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) et une prostatectomie.
- AG-Finasteride entraîne une régression de l'hypertrophie de la prostate, une amélioration du débit urinaire et une atténuation des symptômes liés à l'HBP.
- AG-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]).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'AG-Finasteride est de un comprimé à 5 mg une fois par jour, avec ou sans aliments (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et, pour obtenir des renseignements sur la doxazosine, consulter la monographie de ce médicament).

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 plus que de 0,15 mL/s [9 mL/min]) puisque les études pharmacocinétiques n'ont pas révélé de modification du devenir du finastéride dans l'organisme.

Posologie chez les personnes âgées : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées bien que les études pharmacocinétiques indiquent que l'élimination du finastéride est réduite chez les sujets de plus de 70 ans (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

AG-Finasteride doit être administré par voie orale.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 5 mg	Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropyl méthylcellulose, laque d'aluminium bleu FD&C No 2, lactose monohydraté, lauroyl macrogolglycérides, oxyde de fer jaune, poly(éthylène glycol) et stéarate de magnésium.

Les comprimés AG-Finasteride à 5 mg sont de couleur bleu, en forme de pomme modifiée, biconvexes, pelliculés, en creux et porte l'inscription « F » d'un côté et « 5 » de l'autre. Disponible en plaquette alvéolées de 30 comprimés et en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients présentant un résidu vésical important ou une diminution marquée du débit urinaire, ou les deux à la fois, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute uropathie obstructive.

AG-Finasteride n'est pas indiqué chez les patients pour qui il est essentiel de recourir à une intervention chirurgicale immédiate.

Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si la 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) de la finastéride n'ont pas encore été établis.

Avant d'instaurer le traitement avec finastéride, 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 aux patients de les aviser de tout changement des seins tel que bosses, douleur ou écoulement mammaires. Des changements des seins, y compris hypertrophie mammaire, sensibilité mammaire et néoplasme, ont été rapportés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Risque accru de cancer de la prostate de haut grade

Dans l'étude PCPT (*Prostate Cancer Prevention Trial*) d'une durée de 7 ans, des hommes de 55 ans et plus présentant initialement une prostate normale au toucher rectal et un taux d'antigène prostatique spécifique (APS) $\leq 3,0$ ng/mL et recevant le finastéride à raison de 5 mg/jour ont présenté un risque plus élevé de cancer de la prostate de stade 8-10 sur l'échelle de Gleason (finastéride 1,8 % vs placebo 1,1 %) [voir [1 INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Des résultats semblables ont été observés dans une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 4 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 α -réductase (dutastéride, AVODART¹) [dutastéride 1 % vs placebo 0,5 %]. Les inhibiteurs de la 5 α -réductase pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate de haut grade. Il n'a pas été possible d'établir si l'effet des inhibiteurs de la 5 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 avec AG-Finasteride, une évaluation appropriée doit être réalisée en vue d'écarter toute autre affection urologique, notamment un cancer de la prostate pouvant s'apparenter à une HBP.

Surveillance et tests de laboratoire

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

Dans les études cliniques, la finastéride a entraîné une diminution d'environ 50 % du taux sérique d'APS après six mois de traitement. Cette réduction s'applique à 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 valeurs sériées de l'APS chez les hommes prenant la 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 la plus basse d'APS pendant un traitement avec la 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 avec un inhibiteur de la 5 α -réductase. La non-observance du traitement avec la finastéride peut aussi modifier les résultats du dosage de l'APS. Pour interpréter des valeurs isolées d'APS chez

¹ Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

des patients recevant la finastéride depuis au moins six mois, il convient de doubler la valeur de l'APS avant de la comparer aux 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 avec la finastéride.

AG-Finasteride peut également réduire le taux sérique d'APS en présence d'un cancer de la prostate. Le rapport APS libre/APS total (pourcentage d'APS libre) demeure constant même sous l'influence de la finastéride. Si les cliniciens choisissent d'utiliser le pourcentage d'APS libre pour aider au dépistage d'un cancer de la prostate chez les hommes traités avec le finastéride, il ne semble pas nécessaire d'ajuster cette valeur.

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 avec AG-Finasteride.

Psychiatrique

Des cas de symptômes psychiatriques graves, qui se sont parfois poursuivis après l'arrêt du traitement, ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients traités au moyen du finastéride. Des modifications de l'humeur, y compris l'humeur dépressive, la dépression, l'automutilation, les idées suicidaires ainsi que l'aggravation d'une dépression préexistante (trouble psychiatrique) ont été observées chez des patients traités avec le finastéride (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). On recommande le dépistage des idées suicidaires, de l'automutilation et de la dépression et/ou des facteurs de risque associés chez tous les patients avant la mise en route du traitement.

Il convient de poursuivre la surveillance clinique de tous les patients afin de déceler la présence de signes ou de symptômes indiquant un trouble psychiatrique, et ce, pendant toute la durée du traitement et après celui-ci. Si de tels signes ou symptômes apparaissent, les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin dans les plus brefs délais.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

AG-Finasteride est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En raison de la propriété inhérente aux inhibiteurs de la 5 α -réductase de type II, tel le finastéride, d'inhiber la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, AG-Finasteride peut provoquer des anomalies des organes génitaux externes chez le fœtus de sexe masculin s'il est administré pendant la grossesse. Chez la rate en gestation, le finastéride administré à faible dose 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Contact avec le finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin

Les femmes ne doivent pas manipuler de comprimés AG-Finasteride écrasés ou brisés lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de l'être, à cause de la possibilité d'absorption du finastéride et des risques subséquents pour le fœtus de sexe masculin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement](#)). L'enrobage des comprimés AG-Finasteride 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.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le finastéride est excrété dans le lait maternel humain.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'est pas associée à des différences significatives sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants, significatifs sur le plan clinique, peuvent être associés au traitement avec AG-Finasteride (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) :

- Cancer du sein chez l'homme
- Cancer de la prostate de haut grade
- Troubles de l'humeur, comme la dépression, l'automutilation, les idées suicidaires, l'aggravation d'une dépression préexistante
- Anomalies chez les fœtus mâles

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être

utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans l'étude PLESS, l'innocuité de la finastéride à raison de 5 mg par jour (1 524 patients) a été comparée à celle d'un placebo (1 516 patients) sur une période de 4 ans. Le taux d'interruption du traitement avec la finastéride en raison d'effets indésirables reliés au médicament a été de 4,9 % (74 patients), par rapport à 3,3 % (50 patients) avec le placebo. En outre, 3,7 % des patients (57) traités avec la finastéride et 2,1 % des patients (32) ayant reçu un placebo ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables d'ordre sexuel, qui ont été les effets indésirables les plus souvent rapportés.

Le tableau 2 présente les seuls effets cliniques indésirables, considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament, qui sont survenus à une fréquence égale ou supérieure à 1 % avec la finastéride et supérieure à celle observée avec le placebo, au cours des 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 2 – Effets 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
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 un 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 avec la finastéride a été prolongé. La fréquence de nouveaux effets indésirables d'ordre sexuel attribuables au médicament a diminué 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 3).

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 PLESS, 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 3 – Effets indésirables attribuables au médicament rapportés dans l'étude MTOPS

Fréquence ≥ 2 % dans au moins un groupe de traitement

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
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				
Œdème 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 haut grade

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 présentant une prostate normale au toucher rectal et un taux d'APS $\leq 3,0$ ng/mL, et ayant reçu quotidiennement la finastéride (finastéride à 5 mg) ou un placebo. Les patients furent évalués chaque année au moyen d'un toucher rectal et d'un dosage de l'APS. Des biopsies furent effectuées en présence d'une élévation du taux d'APS, d'anomalies au toucher rectal ou à la fin de l'étude. Le taux de cancer de la prostate de stade 8-10 à l'échelle de Gleason était plus élevé chez les hommes traités avec le finastéride (1,8 %) qu'avec le placebo (1,1 %) [voir [1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)]. Des résultats semblables (cancer de la prostate de stade 8-10) ont été observés dans une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 4 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 α -réductase (dutastéride, AVODART²) [dutastéride 1 % vs placebo 0,5 %].

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux

Analyses de laboratoire

Lorsque l'on procède au dosage de l'APS en laboratoire, il faut prendre en considération le fait que le taux d'APS est plus faible chez les patients traités avec AG-Finasteride (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, 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 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 avec la finastéride pendant une période de six mois ou plus, il suffit de doubler le

² Toutes les autres marques de commerce appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, 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 avec la finastéride.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés dans les systèmes de surveillance suivant la commercialisation du produit : avec la finastéride et/ou le 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'angioœdème (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 : 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 avec le finastéride.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique n'a été observée. Aux doses recommandées, la finastéride ne semble pas affecter de façon significative le système enzymatique lié au cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme des médicaments. Les substances qui ont été 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'interactions importantes sur le plan clinique. Cependant, les patients qui prennent des médicaments dont l'indice thérapeutique est restreint, comme la phénytoïne, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite au moment d'instaurer le traitement avec AG-Finasteride.

9.4 Interactions médicament-médicament

Bien que des études spécifiques sur les interactions médicamenteuses n'aient pas été effectuées, la finastéride a été administré dans des études cliniques en même temps que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l'acétaminophène, de l'acide acétylsalicylique, des alpha- bloquants, des bêta-bloquants, des bloqueurs des canaux calciques, des dérivés nitrés, des diurétiques, des antagonistes des récepteurs H₂, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des quinolones et des benzodiazépines sans que l'on ait observé d'interactions médicamenteuses défavorables importantes sur le plan clinique.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Dans l'étude PLESS (*Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study*), l'efficacité thérapeutique de la finastéride concernant les événements urologiques reliés à l'HBP (intervention chirurgicale [p. ex., résection transurétrale de la prostate et prostatectomie] ou rétention urinaire aiguë nécessitant la mise en place d'un cathéter) a été évaluée chez 3 016 patients présentant des symptômes modérés ou sévères 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 avec la finastéride 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.

10.2 Pharmacodynamie

L'HBP est un trouble qui afflige 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 sévères, ou de diminution du débit urinaire est aussi trois fois plus élevé.

La croissance et l'augmentation du volume de la prostate 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 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, la finastéride est un inhibiteur compétitif de la 5 α -réductase de type II avec laquelle il forme un complexe enzymatique 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 α -réductase de type II et qu'il a une très faible affinité pour les récepteurs androgéniques.

Une dose unique de 5 mg de finastéride a entraîné une réduction rapide de la concentration sérique de DHT, l'effet maximal ayant été observé après 8 heures. Alors que les concentrations plasmatiques de finastéride ont varié pendant une période de 24 heures, celles de la DHT sont demeurées constantes pendant cette période, indiquant ainsi qu'il n'y a pas de corrélation directe entre les concentrations plasmatiques du médicament et celles de la DHT.

Chez des patients présentant une HBP, il a été démontré que le finastéride, administré à raison de 5 mg/jour pendant 4 ans, a entraîné une diminution des concentrations sériques de DHT d'environ 70 %, et a été associé à une réduction médiane du volume de la prostate d'environ 20 %. De plus, le taux d'APS a été réduit d'environ 50 % par rapport aux valeurs initiales, ce qui laisse présumer qu'il y a eu réduction de la croissance 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 d'études d'une durée pouvant atteindre 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, la 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 la finastéride pendant 14 jours a entraîné un retour des concentrations de DHT aux valeurs d'avant le traitement 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'était pas affecté par le finastéride. Le traitement avec la 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 α -réductase hépatique et périphérique de type II. 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 α -réductase de type II, qui ont des taux nettement abaissés de DHT ainsi qu'une prostate de faible volume et 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 α -réductase de type II.

10.3 Pharmacocinétique

Dans une étude regroupant 15 hommes en bonne santé, la biodisponibilité moyenne du comprimé finastéride à 5 mg a été de 63 % (valeurs extrêmes : 34 %-108 %), d'après le rapport de l'aire sous la courbe (ASC) relative à une dose de 5 mg administrée par perfusion intraveineuse pendant une période de 60 minutes. À la suite de l'administration intraveineuse, la clairance plasmatique moyenne a été de 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 a été 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.

Chez des sujets en bonne santé (n = 69) ayant reçu la finastéride à la posologie de 5 mg/jour durant 6 à 24 semaines dans le cadre de deux études, les concentrations de finastéride dans le sperme étaient soit non décelables (< 0,1 ng/mL) ou 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 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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

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. Néanmoins, le finastéride ne semble pas se concentrer de façon préférentielle dans le LCR.

Absorption :

La concentration plasmatique maximale du finastéride a été en moyenne de 37 ng/mL (valeurs extrêmes : 27-49 ng/mL) et a été atteinte 1 à 2 heures après l'administration. La demi-vie plasmatique moyenne d'élimination a été de 6 heures (valeurs extrêmes : 3-16 heures).

Distribution :

L'administration de doses multiples est suivie d'une phase d'accumulation lente du finastéride. Les concentrations plasmatiques de finastéride à la suite de l'administration de 5 mg de finastéride par jour pendant 17 jours étaient supérieures de 47 % 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.

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. Néanmoins, le finastéride ne semble pas se concentrer de façon préférentielle dans le LCR.

Métabolisme :

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 monocarboxylique; la quantité de médicament recouvré sous forme inchangée était à peu près nulle. Le métabolite monohydroxylé comportant une chaîne latérale t-butyle a été isolé du plasma. L'activité inhibitrice de ces métabolites sur la 5 α -réductase équivaut tout au plus à 20 % de celle du finastéride.

Élimination :

La vitesse d'élimination du finastéride est diminuée 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) [0-24 heures] chez les sujets de 70 ans ou plus (p = 0,02) après 17 jours de traitement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Dans les cas d'insuffisance rénale chronique, avec des clairances de la créatinine s'échelonnant entre 0,15 et 0,92 mL/s (9,0 et 55 mL/min), l'ASC, la concentration plasmatique maximale, la demi-vie et la

fixation aux protéines après une dose unique de finastéride marqué au 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 l'ASC de la radioactivité totale). 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, bien que l'on puisse présumer que la présence de métabolites chez ces patients était beaucoup plus élevée.

- **Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer à la température ambiante, 15-30 °C, et à l'abri de la lumière.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les femmes ne doivent pas manipuler de comprimés AG-Finasteride écrasés ou brisés lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de l'être (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#), [7.1.1 Femmes enceintes](#), [Contact avec le finastéride – Risque pour le fœtus de sexe masculin](#)).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

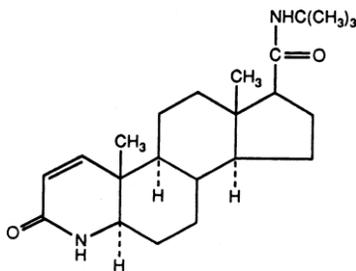
Substance pharmaceutique

Nom propre : finastéride

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₃H₃₆N₂O₂; 372,55 g/mol

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement et maîtrise de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et prévention des événements urologiques

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 liés à l'HBP, une augmentation du débit urinaire maximal et une réduction du volume de la prostate, semblent indiquer que la finastéride (comprimés de finastéride, USP) renverse le processus de l'HBP chez les hommes dont la prostate est hypertrophiée.

L'efficacité de la 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 au moyen du toucher rectal, dans le cadre de deux études de phase III à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo d'une durée de un an et de la prolongation au su pendant 5 ans de ces études. Parmi les 536 patients qui après la répartition aléatoire ont reçu la 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.

La finastéride a aussi fait l'objet d'une évaluation plus approfondie dans le cadre de l'étude PLESS (*Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study*). Dans cette étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de 4 ans, on a évalué les effets de la 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 et prostatectomie] ou rétention urinaire aiguë nécessitant la mise en place d'un cathéter). Trois mille quarante (3 040) patients dont l'âge se situait entre 45 et 78 ans et qui présentaient des symptômes modérés ou sévères d'HBP ainsi qu'une prostate hypertrophiée au toucher rectal ont été répartis au hasard pour recevoir soit du finastéride (1 524) soit un placebo (1 516). Parmi ces patients, 3 016 étaient évaluable sur le plan de l'efficacité. Le nombre de patients ayant terminé l'étude de 4 ans se chiffre à 1 883 (1 000 dans le groupe traité avec 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 investigateurs 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 à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). L'incidence des cas de cataracte et de diabète a été plus élevée dans le groupe traité avec le finastéride (4,2 % et 2,8 %) que dans le groupe ayant reçu un placebo (2,5 % et 1,7 %), mais l'on ne connaît pas 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 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 avec la 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. La finastéride a réduit de 55 % le risque d'avoir à subir une intervention chirurgicale (soit 10,1 % avec le placebo contre 4,6 % avec la finastéride) et a réduit de 57 % le risque de rétention urinaire aiguë (soit 6,6 % avec le placebo contre 2,8 % avec la 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 4 illustre le rythme 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

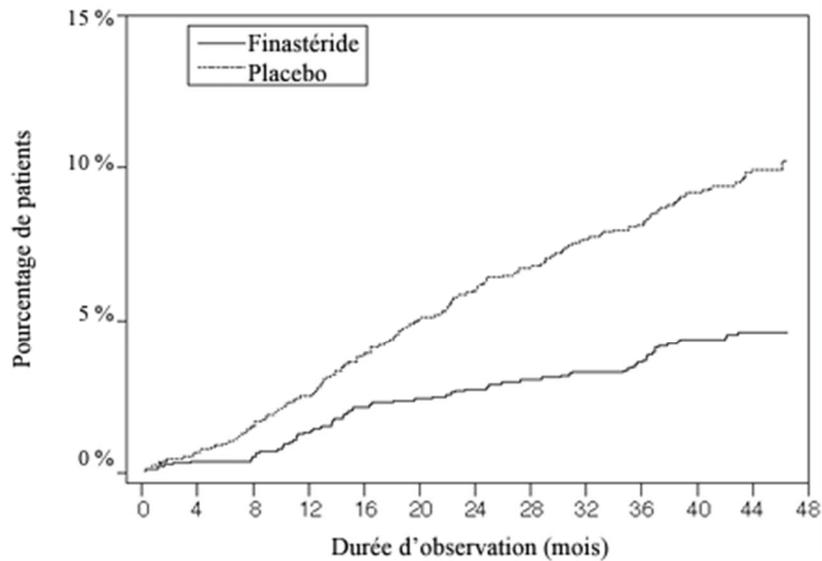


Figure 2 – Pourcentage de patients ayant présenté une rétention urinaire aiguë (spontanée et provoquée)

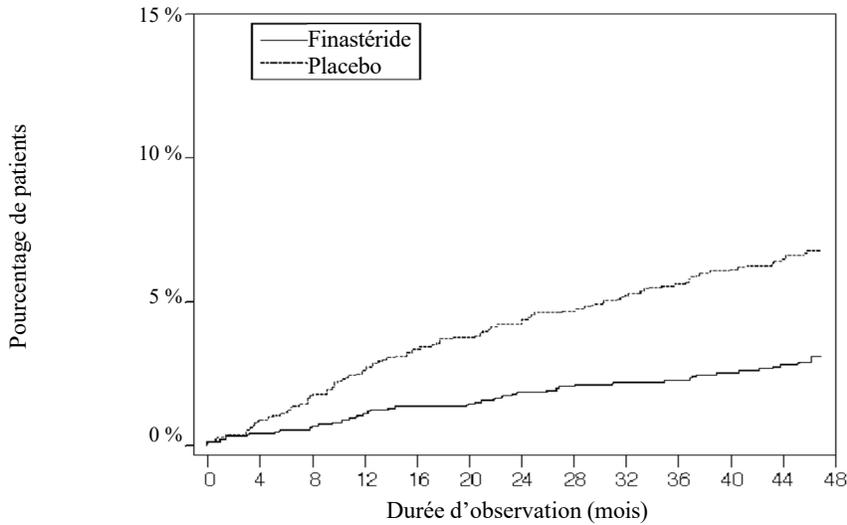


Tableau 4 – Fréquence des événements urologiques et réduction du risque avec la finastéride sur une période de 4 ans

Événements urologiques	Pourcentage de patients		Réduction du risque
	Placebo (n = 1 503)	Finastéride à 5 mg (n = 1 513)	
Intervention chirurgicale ou rétention urinaire aiguë	13,2 %	6,6 %	51 %*
Intervention chirurgicale [†] RTUP	10,1 % 8,3 %	4,6 % 4,2 %	55 %* 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 avec la 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 sévères (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, la 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 avec la finastéride et cette amélioration s’est maintenue durant les 4 années de l’étude. Par contre, avec le placebo, l’indice des symptômes s’est amélioré durant la première année, mais 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 sévères.

Effet sur le débit urinaire maximal

Dans les deux études de phase III d’une durée de 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 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 éloignées en faveur de la 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 qui ont poursuivi le traitement pendant toute la durée de l’étude et dont les données sur le débit

urinaire étaient évaluables, la 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 a été mesuré une fois par année au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans un sous-groupe de patients (n = 284). Dans le groupe traité avec la 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. Parmi le sous-groupe de patients évalués par IRM qui ont suivi le traitement pendant toute la durée de l'étude, la 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), en comparaison d'un accroissement de 14,1 % (soit de 51,3 cm³ à 58,5 cm³) dans le groupe qui a reçu un placebo (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 4 491 patients atteints d'HBP symptomatique a montré que, parmi les patients traités avec la 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 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 la 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 (± 7,3 ans). La durée moyenne des symptômes d'HBP a été de 4,7 ans (± 4,6 ans). Les patients présentaient au départ des symptômes modérés ou sévères, 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

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

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, la 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 clinique de l'HBP que la monothérapie au moyen de la finastéride ou de la doxazosine. 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 la 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 la finastéride, la doxazosine ou le traitement d'association (voir le tableau 5).

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

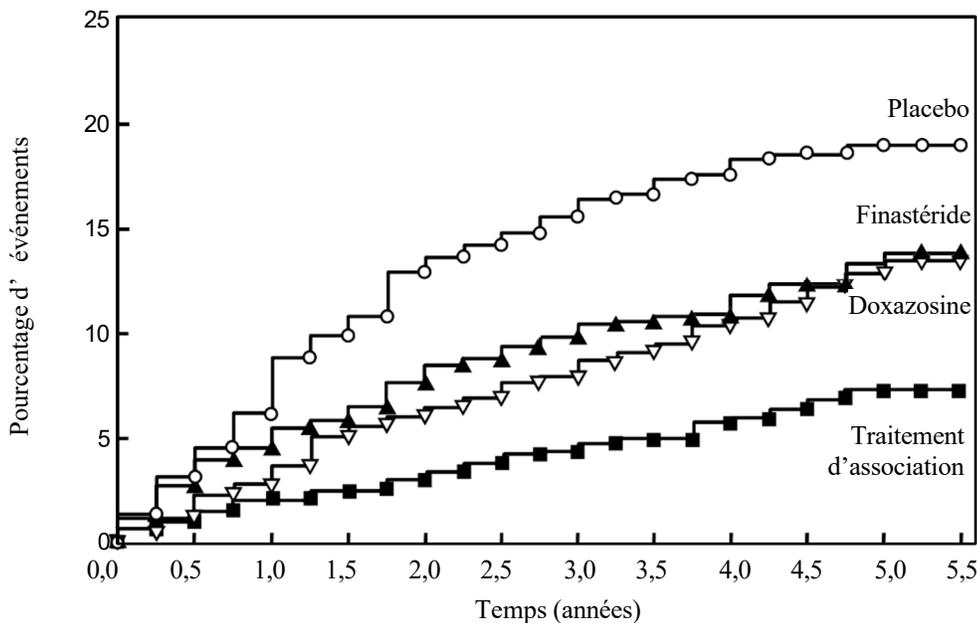


Tableau 5 – Variation de l'indice des symptômes selon l'échelle de l'AUA, par rapport aux valeurs initiales, après 4 ans selon le groupe de traitement dans l'étude MTOPS

	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 (É.T.)	-4,9 (5,8)	-6,6 (6,1)	-5,6 (5,9)	-7,4 (6,3)
Comparaison avec le placebo (IC à 95 %)		-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 la 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 la 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 PLESS d'une durée de quatre ans et contrôlée par placebo selon lesquels le traitement avec la 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 la 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

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 sévères 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, la finastéride, à raison de 5 mg/jour, 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 avec la finastéride ont présenté une

nette réduction ($11,5 \pm 3,2$ mL [E.T.]) du volume total de la prostate, causée en grande partie par la réduction ($6,2 \pm 3$ mL) de volume de la zone périurétrale. Étant donné que l'hypertrophie de la zone périurétrale entraîne une obstruction du débit urinaire, 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 traités avec la finastéride (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), [Autres données recueillies à long terme](#)).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Résumé des études de bioéquivalence des comprimés d'AG-Finastéride 5 mg à Proscar® 5 mg (Produit de Référence Canadien).

Résumé des données statistiques de l'étude de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à dose unique (1 x 5 mg), croisées à deux voies des comprimés de Finastéride USP et Proscar® (finastéride) 5 mg a été menée chez des volontaires adultes, mâles, en bonne santé et dans des conditions à jeun (n = 27). Les résultats indiquent que les comprimés de Finastéride USP sont bioéquivalents à Proscar® 5 mg. Un résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant:

Finastéride (comprimés de 5 mg) À partir de données mesurées non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Comprimés de finastéride USP 5 mg	PROSCAR (finastéride) comprimé de 5 mg Fabriqué par Merck Frosst Canada Ltd.	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T (ng.h / mL)	420.862, 438.972 (28.1%)	396.212, 416.453 (32.6%)	106.1%	100.29 – 112.34 %
AUC _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} ^s (h)	2.330 (1.250 – 4.000)	2.670 (1.250 – 4.000)		
T _½ [€] (h)	7.248 (32.5%)	7.369 (33.5%)		

^s Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 été menées pour mettre en évidence une diminution des concentrations prostatiques de DHT ou une réduction du volume de la prostate. Quatre heures après une injection sous-cutanée de 0,1 mg de finastéride, une diminution de la concentration prostatique de DHT a été observée chez le rat. Chez le chien, un traitement avec le finastéride administré par voie orale à la dose de 1 mg/kg, fractionnée en quatre prises pendant une période de 18 heures, a entraîné une diminution de la concentration prostatique de DHT, 6 heures après la dernière administration. Ces études ont donc permis de démontrer que le finastéride est efficace pour bloquer la formation de DHT *in vivo*.

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

Le finastéride ne possède pas d'activité antiandrogénique directe comme le révèle son absence d'affinité pour les récepteurs androgéniques dans le cytosol prostatique chez le rat. Le finastéride à des concentrations allant jusqu'à 10^{-4} M n'a pas empêché la fixation de la ^3H -DHT alors que la DHT non marquée l'a fait à une Cl_{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 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'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 des fonctions rénale, gastrique ou respiratoire chez le chien ni du système cardiovasculaire chez le chien et le rat n'a été constatée.

Toxicologie générale :

Tableau 6 – 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	1 027
	Femelle	Intrapéritonéale	885
	Mâle	Sous-cutanée	> 2 000
	Femelle	Sous-cutanée	> 2 000
Chien	Mâle	Orale	> 1 000

Études sur la toxicité subaiguë et la toxicité chronique

Les modifications attribuables au finastéride observées chez les animaux de laboratoire traités sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 – 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 Souris	20 2,5
	– adénomes à cellules de Leydig	Souris	25

Foie – augmentation du poids	Souris Rat Chien	2,5 5 15
Thyroïde – augmentation du poids	Rat	5
Élévation de la phosphatase alcaline sérique	Chien	5

Une posologie sans effet a nettement été définie pour la plupart des modifications attribuables au médicament observées chez les animaux de laboratoire. De plus, la plupart des effets secondaires reliés au traitement peuvent être regroupés en trois grandes catégories à la lumière des connaissances actuelles sur les modifications provoquées par le médicament (voir le tableau 8).

Tableau 8 – Modifications attribuables au traitement observées chez les animaux de laboratoire

Modifications attribuables au traitement	Espèce
Dues à l'inhibition de la 5 α-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 fertilité 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 du médicament	
– Augmentation du poids du foie	Souris, rat, chien
– Augmentation du poids de la thyroïde	Rat

Cancérogénicité :

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 3 200 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain).

Dans une étude de 19 mois sur le pouvoir cancérogène du finastéride chez la souris, une augmentation significative sur le plan statistique ($p \leq 0,05$) de la fréquence d'adénomes testiculaires à cellules de Leydig a été observée à une posologie de 250 mg/kg/jour (soit 2 500 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) [voir le tableau 8].

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 (voir le tableau 7).

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) [voir le tableau 7].

Génotoxicité :

On n'a observé aucun effet mutagène au cours des tests suivants : épreuve de mutagenèse bactérienne *in vitro*, épreuve de mutagenèse sur des cellules de mammifères et épreuve par élution alcaline *in vitro*. La recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois mises en contact avec des concentrations élevées (450 à 550 µmol/L) de finastéride a révélé une légère augmentation de la fréquence des aberrations chromosomiques. De telles concentrations correspondent à environ 4 000 à 5 000 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 µmol/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 2 500 fois la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

On n'a observé aucun effet sur la fécondité, le nombre de spermatozoïdes, ni le volume de l'éjaculat chez des lapins mâles ayant atteint leur maturité sexuelle, traités avec le finastéride à raison de 80 mg/kg/jour (soit 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 disparu dans les six semaines qui ont suivi l'arrêt du traitement.

La diminution de la fécondité chez le rat traité avec le finastéride est attribuable, 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.

On a observé un hypospadias proportionnel à la dose, à une fréquence de 3,6 % à 100 %, chez la progéniture mâle des rates gravides qui ont reçu du finastéride à des posologies variant de 100 µg/kg/jour à 100 mg/kg/jour (soit de 1 à 1 000 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 µg/kg/jour (soit ≥ 30 % de la posologie de 5 mg/jour recommandée chez l'humain) ont donné naissance à des ratons 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 α -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 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, 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 traités avec le 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 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 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 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 que soit la dose administrée.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PROSCAR®, comprimés, 5 mg, numéro de contrôle de la présentation 275151, Monographie de produit, Organon Canada Inc. (NOV 24, 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^{Pr}AG-Finasteride

Comprimés de finastéride

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AG-Finasteride** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AG-Finasteride**.

Pour quoi AG-Finasteride est-il utilisé?

AG-Finasteride est utilisé chez les adultes pour :

- le traitement et la maîtrise des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), une maladie qui touche les hommes et qui est caractérisée par une augmentation du volume de la prostate. AG-Finasteride peut également être utilisé avec un autre médicament appelé doxazosine, un alpha-bloquant, pour atténuer les symptômes d'HBP;
- réduire le risque de problèmes urinaires, notamment :
 - l'incapacité soudaine à uriner
 - la nécessité d'avoir à subir une intervention chirurgicale (l'ablation d'une partie ou de la totalité de la prostate)

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

Comment AG-Finasteride agit-il?

AG-Finasteride réduit la concentration d'une hormone clé appelée DHT (dihydrotestostérone), qui est en grande partie responsable de la croissance de la prostate. La diminution du taux de la DHT entraîne une réduction du volume de la prostate hypertrophiée chez la plupart des patients, ce qui peut causer une amélioration graduelle du flux d'urine et un soulagement d'autres symptômes d'HBP.

Quels sont les ingrédients dans AG-Finasteride?

Ingrédient médicinal : finastéride

Ingrédients non médicinaux : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropyl méthylcellulose, laque d'aluminium bleu FD&C No 2, lactose monohydraté, lauroyl macrogolglycérides, oxyde de fer jaune, poly(éthylène glycol) et stéarate de magnésium.

AG-Finasteride est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé à 5 mg

Ne prenez pas AG-Finasteride si :

- vous êtes allergique au finastéride, à un ingrédient d'AG-Finasteride ou à un composant du contenant;
- vous êtes une femme ou un enfant. Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas prendre AG-Finasteride.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AG-Finasteride, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé.

Autres mises en garde à connaître :Surveillance et tests de laboratoire

- AG-Finasteride peut augmenter le risque d'avoir une forme plus grave de cancer de la prostate. Vous pourriez devoir vous soumettre à un test pour déterminer votre taux sanguin d'antigène prostatique spécifique (APS) aux fins du dépistage du cancer de la prostate. AG-Finasteride peut modifier les taux d'APS. Si vous devez effectuer un dosage de l'APS, prévenez le professionnel de la santé qui vous l'administre de la prise d'AG-Finasteride
- Votre professionnel de la santé procédera à un dosage du taux de l'APS au moins 6 mois après le début du traitement et périodiquement par la suite.
- Vous devez procéder régulièrement à un examen de vos seins. Si vous remarquez le moindre changement (il peut s'agir d'une bosse, d'une douleur ou d'un écoulement du mamelon, d'une augmentation du volume et d'une sensibilité des seins), parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Grossesse

- Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas prendre AG-Finasteride.
- Elles ne doivent pas non plus manipuler de comprimés AG-Finasteride écrasés ou brisés. Toute femme enceinte doit être informée des risques potentiels pour le fœtus de sexe masculin si elle est exposée à AG-Finasteride pendant la grossesse. En effet, il y aurait un risque que le bébé présente des anomalies des organes sexuels à la naissance. Toute femme enceinte peut être exposée à l'ingrédient médicinal s'il est absorbé à travers la peau. Les comprimés AG-Finasteride sont enrobés afin de prévenir tout contact avec l'ingrédient médicinal au cours des manipulations dans des conditions normales (c'est-à-dire que les comprimés ne doivent être ni brisés ni écrasés).
- Parlez à un professionnel de la santé si une femme enceinte est en contact avec l'ingrédient actif d'AG-Finasteride.

Changements de comportement et d'humeur

- On a signalé des cas où AG-Finasteride aurait entraîné des changements d'humeur, dont une grande tristesse (dépression), une tendance à l'automutilation (le fait de s'infliger volontairement des blessures) ou des pensées suicidaires (le fait de songer à s'enlever la vie). Ces troubles de santé mentale peuvent persister même après l'arrêt du traitement.

- Si vous avez présenté de tels changements de comportement ou d'humeur dans le passé, dites-le à votre professionnel de la santé; il évaluera votre état mental avant, pendant et après votre traitement avec AG-Finasteride.
- Si vous vous sentez triste, si vous avez envie de vous faire du mal ou de mettre fin à vos jours, ou si des personnes de votre entourage remarquent des changements dans votre comportement, obtenez de l'aide médicale immédiatement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Le traitement associant AG-Finasteride et la doxazosine peut augmenter le risque d'étourdissements, d'hypotension orthostatique (étourdissement ressenti quand vous passez de la position assise ou couchée à la position debout), de faiblesse, d'impuissance et d'éjaculation anormale.

Comment prendre AG-Finasteride :

- Prenez AG-Finasteride exactement comme l'a prescrit votre professionnel de la santé.
- Prenez le comprimé par la bouche, avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

Prenez un comprimé de 5 mg une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d' AG-Finasteride, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée. Ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AG-Finasteride?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AG-Finasteride. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- la présence de sang dans le sperme;
- un gonflement et / ou une sensibilité des seins;
- l'impuissance (incapacité à avoir une érection);
- une baisse de l'appétit sexuel;
- l'infertilité chez l'homme;

- des lésions musculaires, des douleurs musculaires, 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;
- des troubles de l'éjaculation, comme une diminution du volume de sperme libéré lors des relations sexuelles;
- une douleur testiculaire.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Changements de comportement et d'humeur : humeur triste qui s'aggrave ou ne disparaît pas, grande tristesse (dépression)		✓	
Comportements d'automutilation : blessures infligées de manière volontaire (automutilation), pensées qui incitent à s'ôter la vie (idées suicidaires)			✓
RARE			
Réactions allergiques : urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage			✓
Modifications de l'apparence des seins chez l'homme : bosses, douleur ou écoulement du mamelon		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- 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 courriel, 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.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante, 15-30 °C, et à l'abri de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet d'AG-Finasteride :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 29 octobre 2024