1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Finasteride Viatris 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de finastéride.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 97,58 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimés pelliculés bleu clair, biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Finasteride Viatris est indiqué pour le traitement et la maîtrise de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez les patients qui présentent une augmentation de volume de la prostate pour :

- réduire le volume de la prostate et améliorer le flux urinaire ainsi que les symptômes associés à l'HBP
- diminuer l'incidence des rétentions urinaires aiguës et des interventions chirurgicales, y compris la résection transurétrale de la prostate (RTUP) et la prostatectomie.

Finasteride Viatris ne doit être administré qu'à des patients présentant une augmentation de volume de la prostate (volume prostatique supérieur à 40 ml environ).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie recommandée est d'un comprimé à 5 mg par jour avec ou sans nourriture.
Même si une amélioration peut être observée rapidement, il est possible qu'un traitement d'au moins 6 mois soit nécessaire pour déterminer le caractère satisfaisant ou non de la réaction au traitement.
Finasteride Viatris peut s'administrer seul ou en association avec l'alpha-bloquant doxazosine (voir rubrique « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques »).

Posologie en cas d'insuffisance hépatique
On ne dispose d'aucune donnée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Posologie en cas d'insuffisance rénale
Il est inutile d'adapter la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à sévère (jusqu'à des valeurs de clairance de la créatinine aussi faibles que 9 ml/min), car dans les études pharmacocinétiques, l'insuffisance rénale ne s'est pas avérée affecter l'élimination du finastéride. Le finastéride n'a pas été étudié sur des patients hémodialysés.

Posologie chez les personnes âgées
Il est inutile d'adapter la posologie, bien que des études pharmacocinétiques aient montré que la vitesse d'élimination du finastéride diminuait légèrement chez les patients de plus de 70 ans (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
L'utilisation de Finasteride Viatris n'est pas indiquée chez les enfants.
La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

Mode d'administration
Exclusivement destiné à une administration par voie orale.
Avaler le comprimé entier. Ne pas le diviser ni l'écraser (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

Finasteride Viatris est contre-indiqué chez les femmes (voir rubriques 4.4, 4.6 et 6.6) et chez les enfants.

Le finastéride est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse – utilisation chez les femmes enceintes ou susceptibles de tomber enceintes (voir rubrique 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement, Exposition au finastéride – risque pour le fœtus mâle).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités :
Les patients qui présentent un grand volume urinaire résiduel et/ou une forte diminution du flux urinaire devraient faire l'objet d'une surveillance attentive afin d'éviter les complications obstructives. La consultation d'un urologue devrait être envisagée chez les personnes traitées par finastéride. Envisager le recours éventuel à la chirurgie.

Effets sur l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et sur la détection du cancer de la prostate
À ce jour, aucun bénéfice clinique n'a été démontré chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et traités par une dose de 5 mg de finastéride. Des patients ayant une HBP et une élévation des taux sériques d'antigène spécifique de la prostate (PSA) ont été suivis au cours d'études cliniques contrôlées s'accompagnant d'une série de mesures des taux de PSA et de biopsies de la prostate. Au cours de ces études réalisées chez des patients ayant une HBP, l'administration d'une dose de 5 mg de finastéride n'a pas semblé modifier le taux de détection du cancer de la prostate, et l'incidence globale du cancer de la prostate n'était pas significativement différente chez les patients traités par 5 mg de finastéride ou le placebo.

Il est recommandé d'effectuer des touchers rectaux ainsi que d'autres évaluations du cancer de la prostate tels qu'un dosage de la concentration sérique en antigène spécifique de la prostate (PSA) avant de commencer une thérapie par 5 mg de finastéride, puis périodiquement au cours du traitement pour exclure la présence d'un cancer de la prostate. En général, des taux de PSA > 10 ng/ml (Hybritech) à l'état initial incitent à réaliser une évaluation supplémentaire et à envisager une biopsie ; en cas de taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, il est conseillé de réaliser une évaluation supplémentaire. On constate un chevauchement considérable des valeurs de PSA observées chez les patients, en présence

ou non d'un cancer de la prostate. Dès lors, la découverte d'un taux de PSA situé dans la fourchette normale chez un homme atteint de HBP n'exclut pas l'existence d'un cancer de la prostate, indépendamment de l'administration ou non d'un traitement par 5 mg de finastéride. La mesure de taux de PSA < 4 ng/ml à l'état initial n'exclut pas l'existence d'un cancer de la prostate.

L'administration d'une dose de 5 mg de finastéride provoque une réduction de la concentration sérique en PSA d'environ 50 % chez les patients atteints de HBP même en la présence d'un cancer de la prostate. Ce phénomène doit être pris en compte au moment d'évaluer les valeurs du PSA et n'exclut pas l'existence concomitante d'un cancer de la prostate. Cette réduction est prévisible sur toute la fourchette des valeurs de PSA, mais peut varier d'un individu à l'autre. L'analyse de valeurs de PSA mesurées chez plus de 3000 patients au cours de l'étude PLESS, une étude de 4 ans, contrôlée par placebo, réalisée en double aveugle et évaluant l'efficacité et la sécurité à long terme du finastéride, a confirmé que chez les patients typiques traités par 5 mg de finastéride pendant six mois ou plus, les taux de PSA doivent doubler pour permettre une comparaison avec les valeurs normales observées chez des hommes non traités. Cet ajustement préserve la sensibilité et la spécificité du dosage du PSA, ainsi que sa capacité à détecter un cancer de la prostate.

Toute hausse soutenue des taux de PSA chez un patient traité doit être soigneusement évaluée, sans négliger l'hypothèse d'un manque d'observance de la thérapie par 5 mg de finastéride. Le pourcentage en PSA libre (rapport du PSA libre au PSA total) ne diminue pas significativement au cours d'un traitement par 5 mg de finastéride et reste constant même sous l'influence de la dose de 5 mg de finastéride. Quand le pourcentage en PSA libre est utilisé comme aide à la détection du cancer de la prostate, aucun ajustement de sa valeur n'est nécessaire.

Changements de l'humeur et dépression
Des changements de l'humeur, y compris une humeur dépressive, une dépression et, moins fréquemment, des idées suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par finastéride 5 mg. Les patients doivent être surveillés pour les symptômes psychiatriques et, si ceux-ci apparaissent, il devra être conseillé aux patients de solliciter un avis médical.

Interactions médicamenteuses/interactions avec les tests biologiques

Effet sur les taux de PSA
Les concentrations sériques de PSA présentent une corrélation avec l'âge du patient et le volume de la prostate, et le volume de la prostate varie avec l'âge du patient. Lorsqu'on interprète les valeurs biologiques de PSA, tenir compte du fait que les taux de PSA diminuent chez les patients traités par 5 mg de finastéride. Chez la plupart des patients, une diminution rapide des taux de PSA s'observe au cours des premiers mois du traitement, puis les taux de PSA se stabilisent à une nouvelle valeur de base. La valeur de base post-thérapeutique vaut environ la moitié de la valeur pré-thérapeutique. Chez les patients typiques traités par 5 mg de finastéride pendant six mois ou plus, les taux de PSA doivent donc doubler pour permettre une comparaison avec les valeurs normales observées chez des hommes non traités. Pour l'interprétation clinique des résultats, voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Effets sur les taux de PSA et détection du cancer de la prostate.

Cancer du sein chez l'homme
Des cas de cancer du sein ont été observés chez des hommes prenant du finastéride 5 mg pendant des essais cliniques et après la mise sur le marché du médicament. Les médecins doivent donner comme consigne à leurs patients de signaler immédiatement tout changement dans leur tissu mammaire comme des grosseurs, une douleur, une gynécomastie ou un écoulement mamelonaire.

Population pédiatrique
L'utilisation de finastéride n'est pas indiquée chez les enfants.
La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

Insuffisance hépatique
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du finastéride n'a pas été étudié. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique car les taux plasmatiques de finastéride peuvent augmenter chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Lactose
Le comprimé contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été identifiée. Le finastéride est principalement métabolisé par le système du cytochrome P450 3A4, mais ne semble pas affecter significativement ce système. Même si l'on estime que le risque de modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments est faible pour le finastéride, il est probable que les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P450 3A4 modifieront les concentrations plasmatiques de finastéride. Cependant, sur la base des marges de sécurité établies, il est peu probable que toute augmentation secondaire à l'utilisation concomitante de ces inhibiteurs soit cliniquement significative. Les médicaments suivants ont fait l'objet de recherche sur l'être humain, et aucune interaction significative n'a été découverte : propranolol, digoxine, glibenclamide, warfarine, théophylline et phénazone.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :
L'utilisation de finastéride est contre-indiquée chez les femmes enceintes ou susceptibles de tomber enceintes (voir 4.3 Contre-indications).

À l'instar des autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase de type II (y compris le finastéride), ce médicament inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone. Il se pourrait que ce phénomène provoque l'apparition d'anomalies au niveau des organes génitaux externes des fœtus de sexe masculin en cas d'administration à une femme enceinte (voir rubrique 4.3, 5.3 et 6.6).

Exposition au finastéride – risque pour le fœtus mâle
Les femmes ne doivent pas manipuler des comprimés écrasés ou brisés de finastéride lorsqu'elles sont enceintes ou susceptibles de tomber enceintes, vu la possibilité d'absorption du finastéride et le risque potentiel consécutif pour un fœtus mâle (voir rubrique « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement », Grossesse). Les comprimés de finastéride sont pelliculés, ce qui empêche le contact avec la substance active au cours d'une manipulation normale, pour autant que les comprimés ne soient ni brisés ni écrasés.

De faibles quantités de finastéride ont été découvertes dans le sperme de sujets ayant reçu 5 mg de finastéride par jour. On ignore si un fœtus de sexe masculin peut être

défavorablement affecté par l'exposition de sa mère au sperme d'un patient traité par du finastéride. Quand la partenaire sexuelle du patient est enceinte ou est susceptible de l'être, il est recommandé au dit patient de lui éviter au maximum l'exposition à son sperme (voir rubriques 5.2 et 5.3).

Allaitement
L'utilisation de Finasteride Viatris n'est pas indiquée chez les femmes.

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune donnée ne suggère que le finastéride affecte l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquentes sont une impuissance et une diminution de la libido. Ces effets indésirables surviennent au début du traitement et disparaissent avec la poursuite du traitement chez la majorité des patients.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et/ou après la commercialisation du médicament sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.
La fréquence des effets indésirables est définie de la manière suivante :
Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
Il est impossible de déterminer la fréquence des effets indésirables rapportés après la commercialisation du médicament, car ils sont issus de cas spontanément rapportés.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	*Fréquence indéterminée :* réactions d'hypersensibilité telles que angio-œdème (incluant un gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage)
Affections psychiatriques	*Fréquent :* diminution de la libido *Fréquence indéterminée :* dépression, persistance d'une diminution de libido après l'arrêt du traitement par finastéride, anxiété.
Affections cardiaques	*Fréquence indéterminée :* palpitations
Affections hépatobiliaires	*Fréquence indéterminée :* augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Peu fréquent :* éruption cutanée *Fréquence indéterminée :* prurit, urticaire
Affections des organes de reproduction et du sein	*Fréquent :* impuissance *Peu fréquent :* troubles de l'éjaculation, sensibilité mammaire, augmentation de volume des seins *Très rare :* sécrétion mammaire, des

	nodules au niveau des seins qui ont été enlevés chirurgicalement chez certains patients *Fréquence indéterminée*: douleur testiculaire, hématospermie, la dysfonction érectile qui a continué après l'arrêt du traitement; l'infertilité masculine et/ou de mauvaise qualité séminale*
Investigations	*Fréquent :* diminution du volume de l'éjaculat

De plus, l'effet indésirable suivant a été rapporté au cours des études cliniques et après la commercialisation du médicament : cancer du sein chez l'homme (voir rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

* Une normalisation ou une amélioration de la qualité du liquide séminal a été constatée après l'arrêt du traitement par finastéride.

Étude MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms, thérapie médicale des symptômes de la prostate)
L'étude MTOPS a comparé le traitement par finastéride à raison de 5 mg/jour (n=768), le traitement par doxazosine à raison de 4 ou 8 mg/jour (n=756), la thérapie combinée de finastéride 5 mg/jour et de doxazosine 4 ou 8 mg/jour (n=786) et le placebo (n=737). Au cours de cette étude, les profils de sécurité et de tolérance du traitement combiné étaient généralement conformes au profil des composants individuels. L'incidence des troubles de l'éjaculation chez les patients recevant la thérapie combinée était comparable à la somme des incidences de cet effet indésirable pour les deux monothérapies.

Investigations :
Au moment d'évaluer les valeurs de PSA, il convient de tenir compte du fait que ces valeurs diminuent généralement chez les patients traités par du finastéride (voir rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Autres données à long terme
Dans un essai d'une durée de 7 ans, contrôlé par placebo et portant sur 18 882 sujets au demeurant en bonne santé, 9060 individus ont subi une biopsie prostatique à l'aiguille et fourni ainsi des données analysables. Un cancer de la prostate a été diagnostiqué chez 803 des sujets (18,4 %) traités par 5 mg de finastéride contre 1147 (24,4 %) sous placebo. Dans le groupe finastéride 5 mg, 280 hommes (6,4 %) avaient un cancer de la prostate caractérisé par l'attribution à la biopsie à l'aiguille d'un score de Gleason compris entre 7 et 10, contre 237 hommes (5,1 %) dans le groupe placebo. Des analyses supplémentaires suggèrent que l'augmentation de la prévalence de cancer de la prostate de haut grade observée dans le groupe finastéride 5 mg peut s'expliquer par un biais de détection induit par l'effet du finastéride 5 mg sur le volume de la prostate. Sur l'ensemble des cas de cancer de la prostate diagnostiqués dans cette étude, environ 98 % étaient classés comme intracapsulaires (stade clinique T1 ou T2) au moment du diagnostic. On ignore la signification clinique des scores de Gleason compris entre 7 et 10.

Cancer du sein
Au cours d'une étude contrôlée par comparateur et par placebo d'une durée de 4 à 6 ans (MTOPS), ayant inclus 3 047 hommes, quatre cas de cancer du sein ont été détectés chez les hommes traités par finastéride et aucun cas n'a été détecté chez les hommes non traités par finastéride. Au cours de l'étude PLESS, une étude contrôlée par placebo et réalisée durant 4 ans chez 3 040 hommes, deux cas de cancer du sein ont été détectés chez les

hommes traités par le placebo, mais aucun cas chez les hommes prenant du finastéride. Au cours de l'étude PCTP (*Prostate Cancer Prevention Trial*), une étude contrôlée par placebo, d'une durée de 7 ans et ayant inclus 18 882 hommes, un cas de cancer du sein a été détecté chez les hommes traités par finastéride et un cas de cancer du sein chez ceux ayant reçu le placebo. Après la commercialisation du médicament, des cas de cancer du sein ont été rapportés chez l'homme en cas d'utilisation de finastéride (voir rubrique 4.4). A l'heure actuelle, on ignore le lien entre l'utilisation à long terme de finastéride et le cancer du sein chez l'homme.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Des patients ont reçu des doses uniques de finastéride allant jusqu'à 400 mg et des doses multiples allant jusqu'à 80 mg/jour pendant trois mois sans connaître d'effets délétères. Aucun traitement spécifique à un surdosage en finastéride n'est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de la 5-alpha-réductase de la testostérone
Code ATC : G04CB01

Mécanisme d'action
Le finastéride est un 4-azastéroïde de synthèse, qui inhibe spécifiquement et par compétition l'enzyme intracellulaire 5-alpha-réductase de type II. Cette enzyme convertit la testostérone en un plus puissant androgène : la dihydrotestostérone (DHT). La glande prostatique, et par conséquent les tissus prostatiques hyperplasiques, dépendent de la conversion de la testostérone en DHT pour leur bon fonctionnement et pour leur croissance. Le finastéride ne présente aucune affinité pour le récepteur des androgènes.

Effets pharmacodynamiques
Les études cliniques montrent une réduction rapide des concentrations sériques en DHT de 70 %, responsable d'une réduction du volume prostatique. Après 3 mois, on observe une diminution d'environ 20 % du volume de la glande, diminution qui se poursuit ensuite jusqu'à atteindre approximativement 27 % après 3 ans. De plus, une réduction d'environ 50 % des taux de PSA par rapport à la valeur initiale suggère une diminution de la croissance des cellules épithéliales de la prostate. La suppression des taux de DHT et la régression de l'hyperplasie de la prostate ainsi que la réduction concomitante des taux de PSA se maintenaient au cours d'études d'une durée pouvant atteindre quatre ans. Au cours de ces études, les taux circulants de testostérone étaient augmentés d'environ 10 à 20 % mais se situaient dans les limites physiologiques. Une forte réduction se produit dans la région

immédiatement contiguë à l'urètre. Des mesures urodynamiques ont également confirmé une baisse importante de la pression du détrusor liée à la diminution de l'obstruction.

Des améliorations significatives du débit urinaire maximum et des symptômes ont été obtenues après quelques semaines, par comparaison à la situation observée au début du traitement. Des différences par rapport au placebo ont été documentées au bout de 4 et 7 mois, respectivement.

Tous les paramètres d'efficacité se sont maintenus pendant une période de suivi de 4 ans.

Efficacité et sécurité clinique

Effets d'un traitement de quatre ans par finastéride sur l'incidence des rétentions urinaires aiguës et la nécessité des interventions chirurgicales, sur le score symptomatique et sur le volume de la prostate :

Dans des études cliniques portant sur des patients présentant des symptômes modérés à sévères de HBP, une augmentation de volume de la prostate au toucher rectal et un faible volume urinaire résiduel, le finastéride a fait passer l'incidence des rétentions urinaires aiguës de 7/100 à 3/100 sur quatre ans et celle des interventions chirurgicales (RTUP ou prostatectomie) de 10/100 à 5/100. Ces réductions étaient associées à une amélioration de 2 points du score symptomatique QUASI-AUA (fourchette 0 à 34), ainsi qu'à une diminution soutenue du volume prostatique d'environ 20 % et à une élévation, soutenue elle aussi, du débit urinaire.

Le finastéride à raison de 5 mg/jour a été initialement évalué au moyen du toucher rectal chez des patients ayant des symptômes d'HBP et une hyperplasie de la prostate, au cours de deux études de phase III, randomisées, contrôlées par placebo et réalisées en double aveugle sur une durée de 1 an et au cours d'une phase d'extension en ouvert d'une durée de 5 ans. Parmi les 536 patients initialement randomisés pour recevoir le finastéride à raison de 5 mg/jour, 234 patients ont terminé le traitement supplémentaire de 5 ans et étaient disponibles pour l'analyse. Les critères d'évaluation d'efficacité étaient le débit urinaire maximal, le volume de la prostate et le score de symptômes.

Le finastéride a également été évalué au cours de l'étude PLESS, une étude multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle, contrôlée par placebo et d'une durée de 4 ans, évaluant l'efficacité et la sécurité à long terme du finastéride. Au cours de cette étude, les effets du traitement par finastéride à raison de 5 mg/jour sur les symptômes de l'HBP et les événements de type urologique (intervention chirurgicale [p. ex. résection transurétrale de la prostate et prostatectomie] ou rétention urinaire aiguë nécessitant la mise en place d'une sonde) ont été évalués. Trois mille quarante patients âgés de 45 à 78 ans, présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP et une hyperplasie de la prostate diagnostiquée par toucher rectal, ont été randomisés pour recevoir du finastéride (1 524) ou le placebo (1 516). 3016 patients ont été évalués sur le plan de l'efficacité. Mille huit cent quatre-vingt-trois patients ont terminé l'étude de 4 ans (1 000 dans le groupe finastéride et 883 dans le groupe placebo). Le débit urinaire maximal et le volume de la prostate ont également été évalués.

EFFETS SUR LA RETENTION URINAIRE AIGUE ET LE RECOURS A LA CHIRURGIE

Au cours de l'étude PLESS, 13,2 % des patients sous placebo et 6,6 % des patients sous finastéride ont nécessité une chirurgie ou ont présenté une rétention urinaire aiguë, ce qui signifie une réduction de 51 % du risque de chirurgie ou de rétention urinaire aiguë sur une période de 4 ans. Le finastéride a réduit de 55 % le risque de chirurgie (10,1 % pour le placebo contre 4,6 % pour le finastéride) et a réduit de 57 % le risque de rétention urinaire aiguë (6,6 % pour le placebo contre 2,8 % pour le finastéride). La réduction du risque relatif entre les groupes de traitement est clairement apparue au cours de la première évaluation (à 4 mois) et s'est maintenue durant les 4 années de l'étude.

EFFET SUR LES SYMPTÔMES

Au cours des deux études de phase III d'une durée d'1 an, une réduction du score total moyen des symptômes a été observée dès la seconde semaine de thérapie. Au cours de ces études, une amélioration significative des symptômes a été observée par rapport au placebo, aux mois 7 et 10. Même si certains patients ont présenté une amélioration précoce des symptômes, une durée d'au moins 6 mois est généralement nécessaire pour évaluer si une réponse bénéfique a été obtenue dans le soulagement des symptômes. L'amélioration des symptômes d'HBP s'est maintenue durant la première année et pendant la phase d'extension supplémentaire de 5 ans.

Les patients inclus dans l'étude PLESS de 4 ans présentaient des symptômes modérés à sévères au début de l'étude (score moyen d'environ 15 points sur une échelle de 0 à 34). Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant toute la durée de l'étude, soit 4 ans, le finastéride a amélioré de 3,3 points le score de symptômes, contre 1,3 point chez les patients du groupe placebo ($p<0,001$). Après 1 an, l'amélioration des symptômes est devenue évidente chez les patients traités par finastéride, et cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la 4e année. Les symptômes se sont améliorés au cours de la première année chez les patients sous placebo, mais se sont aggravés par la suite. Les patients ayant des symptômes modérés à sévères à l'inclusion ont présenté une tendance à une amélioration des symptômes.

EFFET SUR LE DEBIT URINAIRE MAXIMAL

Au cours des deux études de phase III de 1 an, le débit urinaire était significativement augmenté à la semaine 2, par rapport à sa valeur initiale. Au cours de ces études, une augmentation significative du débit urinaire maximal a été observée aux mois 4 et 7, par comparaison au placebo. Cet effet se maintenait durant la première année et au cours des phases d'extension supplémentaires de 5 ans de ces études.

Au cours de l'étude PLESS de 4 ans, une différence nette au niveau du débit urinaire maximal a été observée entre les groupes de traitement, en faveur du finastéride, au 4e mois, et cette différence s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude. La valeur moyenne du débit urinaire maximal à l'état initial était d'environ 11 ml/sec dans les deux groupes de traitement. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant toute la durée de l'étude et ayant des débits urinaires évaluables, le finastéride a augmenté le débit urinaire maximal de 1,9 ml/sec contre 0,2 ml/sec chez les patients sous placebo.

EFFET SUR LE VOLUME DE LA PROSTATE

Au cours des deux études de phase II de 1 an, le volume moyen de la prostate à l'état initial se situait entre 40 et 50 cm^3. Au cours des deux études, à la première évaluation (à 3 mois), le volume de la prostate diminuait de manière significative par rapport à l'état initial et au placebo. Cet effet s'est maintenu durant la première année et au cours des phases d'extension supplémentaires de 5 ans de ces études.

Au cours de l'étude PLESS de 4 ans, le volume de la prostate a été mesuré en utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans un sous-groupe de patients (n=284). Chez les patients traités par finastéride, le volume de la prostate a diminué par rapport à l'état initial et au placebo, pendant les 4 années de l'étude. Chez les patients du sous-groupe évalué par IRM ayant poursuivi le traitement pendant toute la durée de l'étude, le finastéride a induit une réduction de 17,9 % du volume de la prostate (de 55,9 cm^3 à l'état initial à 45,8 cm^3 après 4 ans), par comparaison à une augmentation de 14,1 % (de 51,3 cm^3 à 58,5 cm^3) dans le groupe placebo ($p<0,001$).

VOLUME DE LA PROSTATE COMME FACTEUR PREDICTIF DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE

Une méta-analyse regroupant les données à 1 an issues de sept études ayant un protocole similaire, réalisées en double aveugle et contrôlées par placebo, ayant inclus 4491 patients ayant une HBP symptomatique, a révélé que, chez les patients traités par finastéride, le soulagement des symptômes et l'amélioration du débit urinaire maximal étaient plus importants chez les patients ayant une hyperplasie de la prostate à l'état initial (environ 40 cm^3 et plus).

THÉRAPIE CLINIQUE DES SYMPTÔMES DE LA PROSTATE

L'étude MTOPS (*Medical Treatment of Prostatic Symptoms*) a duré 4 à 6 ans et a inclus 3 047 hommes ayant une HBP symptomatique, qui ont été randomisés pour recevoir du finastéride à raison de 5 mg/jour, de la doxazosine à raison de 4 ou 8 mg/jour, une thérapie combinée de finastéride 5 mg/jour et de doxazosine 4 ou 8 mg/jour, ou un placebo. Le critère d'évaluation principal était le délai d'évolution clinique de l'HBP, définie comme une augmentation confirmée de ≥ à 4 points du score de symptômes par rapport à la valeur initiale, une rétention urinaire aiguë, une insuffisance rénale liée à l'HBP, des infections récurrentes des voies urinaires ou une septicémie d'origine urinaire, ou une incontinence. Par rapport au placebo, le traitement par finastéride, le traitement par doxazosine ou la thérapie combinée ont induit une réduction significative du risque d'évolution clinique de l'HBP, de respectivement 34, 39 et 67 %. La majorité des événements (274 sur 351) impliqués dans l'évolution de la maladie étaient confirmés par une augmentation de ≥ à 4 points du score de symptômes ; par rapport au placebo, le risque d'évolution du score des symptômes était respectivement réduit d'environ 30, 46 et 64 % pour le finastéride, la doxazosine et la thérapie combinée. La rétention urinaire aiguë représentait 41 cas sur les 351 cas d'évolution de l'HBP ; par rapport au placebo, le risque de développer une rétention urinaire aiguë était respectivement réduit de 67, 31 et 79 % pour le finastéride, la doxazosine et la thérapie combinée. Seuls les groupes finastéride et thérapie combinée présentaient une différence significative par rapport au placebo.

ETUDES CLINIQUES SUPPLÉMENTAIRES

Au cours d'une étude de 24 semaines, contrôlée par placebo et réalisée en double aveugle chez 36 patients présentant des symptômes modérés à sévères d'obstruction urinaire et un débit urinaire maximal inférieur à 15 ml/sec, les effets urodynamiques du finastéride dans le traitement de l'obstruction du débit urinaire résultant de l'HBP ont été évalués au moyen de techniques invasives. Par rapport au placebo, un soulagement de l'obstruction a été observé chez les patients traités par finastéride à raison de 5 mg, ce qui a été mis en évidence par une amélioration significative de la pression du détrusor et par une augmentation du débit urinaire moyen.

L'effet du finastéride sur le volume des zones périphériques et périurétrales de la prostate a été évalué par IRM chez 20 hommes ayant une HBP au cours d'une étude d'un an, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo. Seuls les patients traités par finastéride et pas ceux traités par placebo, ont présenté une réduction significative [11,5 ± 3,2 cm^3 (ET)] du volume total de la glande, largement due à une réduction [6,2 ± 3 cm^3] du volume de la zone périurétrale. Étant donné que la zone périurétrale est responsable de l'obstruction du débit urinaire, cette réduction de volume peut expliquer la réponse clinique bénéfique observée chez ces patients.

Les données issues d'une étude de 7 ans, contrôlée par placebo, récemment arrivée à son terme et ayant inclus 18 882 hommes âgés d'au moins 55 ans, présentant un toucher rectal

normal et des taux de PSA ≤ 3,0 ng/ml, peuvent s'avérer pertinentes pour les hommes actuellement traités par finastéride en raison d'une HBP. À la fin de cette étude, 9 060 hommes ont fourni des données évaluables au cours d'une biopsie de la prostate à l'aiguille. Un cancer de la prostate a été détecté chez 803 (18,4 %) des hommes traités par finastéride et chez 1 147 (24,4 %) des patients sous placebo (voir également rubrique 4.8 Effets indésirables, Autres données à long terme). Le finastéride n'est pas indiqué pour diminuer le risque de cancer de la prostate.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité du finastéride avoisine les 80 % de la valeur obtenue avec une dose intraveineuse de référence. Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 2 heures après la prise, et l'absorption est complète après 6 à 8 heures. La prise d'aliments ne modifie pas la biodisponibilité.

Distribution
La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %.
La clairance et le volume de distribution avoisinent les 165 ml/min (70 à 279 ml/min) et 76 litres (44 à 96 litres), respectivement. On observe une accumulation de faibles quantités de finastéride après une administration répétée. En cas d'application d'une posologie de 5 mg par jour, la plus faible concentration de finastéride à l'équilibre a été estimée entre 8 et 10 ng/ml, et cette valeur reste stable au cours du temps.

Biotransformation
Le finastéride est métabolisé dans le foie. Il n'affecte pas significativement le système enzymatique du cytochrome P450. Deux métabolites dotés de faibles effets inhibiteurs sur la 5-alpha-réductase ont été identifiés.

Élimination
La demi-vie plasmatique est de 6 heures en moyenne (4 à 12 heures). Chez les hommes > 70 ans, la demi-vie plasmatique moyenne est de 8 heures (fourchette de 6 à 15 heures). Après l'administration de finastéride radiomarqué, environ 39 % de la dose (32 à 46 %) sont excrétés dans l'urine sous la forme de métabolites. On ne retrouve pratiquement pas de finastéride inchangé dans l'urine. Environ 57 % de la dose totale (51 à 64 %) sont excrétés dans les fèces.
Aucune variation de l'élimination du finastéride n'a été constatée chez les patients présentant une insuffisance rénale (caractérisée par une clairance de la créatinine comprise entre 9 ml/min et 55 ml/min) (voir rubrique 4.2). La liaison aux protéines n'est pas non plus différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une partie des métabolites normalement excrétés par voie rénale étaient excrétés par voie fécale. Il semble donc que l'excrétion fécale augmente proportionnellement à la diminution de l'excrétion urinaire des métabolites. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale qui ne sont pas dialysés.

Le finastéride s'est avéré traverser la barrière hémato-méningée. Des petites quantités de finastéride ont été retrouvées dans le sperme de patients traités. Dans 2 études portant sur des sujets (n = 69) au demeurant en bonne santé mais soumis à une administration de 5 mg/jour de finastéride pendant 6 à 24 semaines, les concentrations du finastéride dans le sperme oscillaient entre des valeurs indétectables (< 0,1 ng/ml) et 10,54 ng/ml. Lors d'une étude antérieure qui utilisait une méthode de dosage moins sensible, les concentrations en finastéride dans le sperme de 16 sujets traités par 5 mg/jour de finastéride se situaient entre des niveaux indétectables (< 0,1 ng/ml) et 21 ng/ml. Par conséquent, en postulant un volume d'éjaculat de 5 ml, la quantité de finastéride présente dans le sperme a été estimée 50 à

100 fois inférieure à la dose de finastéride (5 mg) qui n'exerce aucun effet sur les taux circulants de DHT chez l'homme (voir également rubrique 5.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études de la toxicité sur la reproduction menées sur des rats mâles ont démontré une réduction du poids de la prostate et des vésicules séminales, ainsi qu'une baisse de la sécrétion des glandes génitales accessoires et une diminution de l'indice de fertilité (due au principal effet pharmacologique du finastéride). La signification clinique de ces données n'est pas claire.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, une féminisation des fœtus mâles a été observée en cas d'administration de finastéride pendant la période de gestation. L'administration intraveineuse de finastéride à des guenons rhésus gravides à des posologies allant jusqu'à 800 ng/jour pendant toute la période du développement embryonnaire et fœtal n'a entraîné aucune anomalie chez les fœtus mâles. Cette dose est environ 60 à 120 fois supérieure à la quantité supposée présente dans le sperme d'un homme ayant pris 5 mg de finastéride et à laquelle une femme pourrait donc être exposée par ce sperme. Autre indice de l'intérêt du modèle Rhésus dans l'étude du développement des fœtus humains : l'administration orale de 2 mg/kg/jour de finastéride à des singes femelles gravides a entraîné des anomalies au niveau des organes génitaux externes des fœtus mâles. (L'exposition systémique (ASC) des singes était légèrement supérieure (3x) à celle des hommes prenant 5 mg de finastéride, ou environ 1 à 2 millions de fois la quantité estimée de finastéride présente dans le sperme). Aucune autre anomalie n'a été constatée chez les fœtus mâles ni aucune anomalie liée au finastéride chez les fœtus femelles, à quelque dose que ce soit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cœur du comprimé
Cellulose microcristalline
Docusate sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs prégélatinisé
Glycolate d'amidon sodique, type A
Povidone 30

Enrobage
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Dioxyde de titane E171
Talc
Carmin d'indigo laque d'aluminium E132

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/aluminium de 15, 20, 28 (présentation calendrier), 30, 60, 90, 100, 112 et 112 (présentation calendrier) comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les femmes qui sont enceintes ou sont susceptibles de le devenir ne devraient pas manipuler de comprimés de finastéride écrasés ou brisés, du fait d'une possibilité d'absorption de finastéride et du risque que cela pourrait entraîner pour un fœtus de sexe masculin (voir rubrique 4.6).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatris GX
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE321151

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08/2008
Date de dernier renouvellement : 07/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023
Date d'approbation du texte : 08/2023