

Finastéride Sandoz® 5

Sandoz Pharmaceuticals AG

Composition

Principes actifs

Finasteridum.

Excipients

Color.: E 132, Excipients pro compresso obducto.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 5 mg de finastéride.

Indications/Possibilités d'emploi

Hyperplasie bénigne de la prostate symptomatique.

Posologie/Mode d'emploi

La posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé de Finastéride Sandoz 5 (5 mg de finastéride) par jour, indépendamment des repas.

Instructions posologiques particulières

Insuffisance rénale

Une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avancée (jusqu'à une clairance de la créatinine de 9 ml/min/1.73 m²), étant donné que des études pharmacocinétiques n'ont montré aucune modification significative de la cinétique du finastéride.

Insuffisance hépatique

On ne dispose pas de données concernant l'insuffisance hépatique.

Patients âgés

Aucune adaptation de posologie n'est requise. L'élimination du finastéride n'est que légèrement diminuée chez les patients âgés de plus de 70 ans.

Enfants/adolescents

Finastéride Sandoz 5 n'est pas indiqué pour le traitement des enfants ou des adolescents.

Contre-indications

Finastéride Sandoz 5 n'est pas indiqué chez les femmes et les enfants.

Finastéride Sandoz 5 est contre-indiqué:

- lors d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament.
- en cas de grossesse confirmée ou possible (voir sous «Mises en garde et précautions», *Exposition au finastéride* et «Grossesse/Allaitement»).

Mises en garde et précautions

Chez les patients dont le volume urinaire résiduel est important et/ou dont le débit urinaire est fortement diminué, l'éventuelle apparition d'une uropathie obstructive (rétention urinaire aiguë ou chronique) doit être surveillée attentivement.

Lorsque le traitement avec Finastéride Sandoz 5 est arrêté, le volume de la prostate peut revenir à celui d'avant le traitement. C'est pourquoi il convient de rester attentif à une éventuelle réapparition d'une HBP symptomatique.

Exposition au finastéride:

Les comprimés pelliculés de Finastéride Sandoz 5 sont recouverts d'un film, ce qui empêche tout contact avec le principe actif lors des manipulations usuelles, à condition que les comprimés pelliculés ne soient pas cassés ou écrasés. Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler les comprimés pelliculés de Finastéride Sandoz 5 cassés ou écrasés, en raison de l'absorption possible du finastéride par

la peau et le risque potentiel qui s'ensuit pour le fœtus du sexe masculin (voir sous «Grossesse/Allaitement»).

Effet sur le PSA et le dépistage du cancer de la prostate:

Des patients atteints d'HBP et présentant des valeurs élevées de PSA ont été surveillés au cours d'études cliniques contrôlées à l'aide de tests répétés de PSA et de biopsies de la prostate. Dans le cadre de ces études, finastéride n'a pas eu d'influence sur le taux de dépistage des cancers de la prostate. Aucune différence significative concernant l'incidence totale de cancers de la prostate entre finastéride et le placebo n'a été constatée.

Il est recommandé de pratiquer un toucher rectal ainsi que d'autres examens destinés au dépistage d'un cancer de la prostate avant l'instauration du traitement et périodiquement par la suite. La détermination du PSA sérique peut également contribuer à l'identification d'un cancer de la prostate.

Chez des patients atteints d'une HBP, finastéride provoque une diminution de 50% environ des concentrations sériques de PSA, également en présence d'un cancer de la prostate. Cette diminution se manifeste sur toute la gamme des valeurs de PSA, bien que son ampleur puisse varier d'un patient à l'autre. L'analyse des données de PSA provenant de plus de 3000 patients, issues d'une étude de 4 ans menée en double aveugle, contrôlée par placebo (PLESS), a confirmé que chez les patients traités avec finastéride pendant 6 mois ou plus, les valeurs de PSA mesurées pendant le traitement avec finastéride doivent être multipliées par deux pour pouvoir être comparées aux valeurs normales chez les hommes non traités. Cette manière de procéder permet de maintenir la sensibilité et la spécificité de l'analyse PSA pour le dépistage d'un cancer de la prostate malgré le traitement par finastéride.

Il faut examiner soigneusement toute élévation durable de la concentration sérique de PSA chez les patients traités par finastéride, en considérant la possibilité d'une mauvaise observance du traitement par Finastéride Sandoz 5.

Le rapport entre le PSA libre et le PSA total reste également constant sous l'effet de finastéride. Lorsque le pourcentage de PSA libre est utilisé pour le dépistage d'un cancer de la prostate, aucun ajustement de la valeur n'est nécessaire.

Cancer de la prostate

Chez les patients atteints d'un cancer prostatique qui ont été traités au finastéride, aucun bénéfice clinique n'a été observé à ce jour.

Dans une étude de 7 ans contrôlée par placebo, effectuée auprès de 18'882 hommes sains âgés d'au moins 55 ans qui présentaient des résultats normaux au toucher rectal ainsi que des taux de PSA $\leq 3,0$ ng/ml, on a obtenu au total 9060 biopsies analysables de la prostate qui ont permis de diagnostiquer un cancer de la prostate dans 18,4% des cas sous finastéride 5 mg et 24,4% des cas sous placebo. Les cancers présentant un grade histologique plus élevé (scores de Gleason de 7 à 10) ont été plus fréquents dans le groupe sous finastéride que dans le groupe sous placebo (6,4% vs 5,1%). Aucune affirmation n'est possible à ce jour sur un éventuel rapport causal entre le finastéride et les cancers de grade histologique plus élevé.

Cancer du sein chez l'homme

Dans le cadre d'études cliniques et après la commercialisation, un cancer du sein a été observé dans de très rares cas chez des hommes traités au finastéride 5 mg. Aucune affirmation n'est actuellement possible sur un éventuel rapport causal entre l'utilisation prolongée de finastéride et le développement d'un cancer du sein chez l'homme. Les médecins doivent instruire leurs patients de signaler immédiatement toute survenue de modifications du tissu mammaire telles que par exemple nodules, douleurs, gynécomastie ou sécrétions du mamelon.

Fertilité

Il existe des rapports d'infertilité masculine ou de qualité réduite du sperme sous inhibiteurs de la 5 α -réductase. Une normalisation/amélioration de la qualité réduite du sperme a été rapportée après l'arrêt de l'administration du finastéride (voir «Propriétés/Effets», *Pharmacodynamique de sécurité*).

Interactions

Finastéride a été testé chez l'homme en ce qui concerne de possibles interactions avec le propranolol, la digoxine, le glibenclamide, la warfarine, la théophylline et la phénazone. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée. Rien n'indique que finastéride puisse affecter les enzymes du système du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme des médicaments.

Autres traitements concomitants:

Bien qu'aucune interaction n'ait été observée, finastéride a déjà été administré au cours

d'études cliniques en même temps que les produits ci-après, sans qu'une interaction cliniquement significative n'ait été mise en évidence: inhibiteurs de l'ECA, acétaminophène, acide acétylsalicylique, alpha-bloquants, bêta-bloquants, antagonistes du calcium, dérivés nitrés, diurétiques, antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de la HMG-CoA-réductase, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), quinolones et benzodiazépines.

Grossesse, allaitement

Il n'existe pas d'indication de Finastéride Sandoz 5 pour les femmes. En cas d'administration de Finastéride Sandoz 5 à une femme enceinte, des anomalies au niveau des organes génitaux externes d'un fœtus mâle pourraient survenir en raison du mécanisme d'action du produit (voir sous «Mises en garde et précautions», *Exposition au finastéride* et «Données précliniques»).

En raison de l'absence d'indication de Finastéride Sandoz 5 chez les femmes, on ignore si le finastéride passe dans le lait maternel.

On ne dispose d'aucune donnée sur le passage du finastéride à partir de sperme au fœtus de l'être humain (voir sous «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Il n'existe toutefois aucun indice laissant supposer que Finastéride Sandoz 5 diminue la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les informations sur la sécurité de finastéride reposent essentiellement sur l'étude PLESS (une étude contrôlée par placebo, d'une durée de 4 ans, auprès de n=3040 patients). Les effets indésirables ci-après ont été rapportés dans les études cliniques sur finastéride et/ou après la commercialisation de sous finastéride faiblement dosé. Étant donné que les rapports d'événements survenus après la commercialisation sont spontanés et proviennent d'une population de taille inconnue, leur fréquence ou leur lien de causalité avec le médicament ne peuvent pas toujours être estimés de façon fiable.

Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), très rares ($< 1/10'000$), fréquence inconnue (essentiellement sur la base de rapports spontanés dans le cadre de la surveillance du marché, dont les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence).

Affections du système immunitaire

Rares: réactions d'hypersensibilité telles qu'angio-cedème (y compris gonflement des lèvres, de la langue, du pharynx ou du visage).

Affections psychiatriques

Fréquent: baisse de la libido.

Fréquence inconnue: dépression, baisse de la libido, persistant après l'arrêt du traitement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnel: éruption cutanée.

Rares: prurit, urticaire.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents: impuissance sexuelle, diminution du volume d'éjaculat.

Occasionnels: troubles de l'éjaculation, gonflement mammaire, sensibilité douloureuse des seins.

Rares: douleurs testiculaires.

Fréquence inconnue: dysfonction sexuelle persistante (dysfonction érectile et troubles de l'éjaculation) après l'arrêt du traitement, hématospermie.

Sur la base du profil d'effets indésirables observé dans l'étude PLESS, dans les études de phase III contrôlées par placebo d'une durée d'un an, et des études d'extension de 5 ans, y compris de 853 patients traités pendant 5 à 6 ans, il n'existe aucun indice d'une augmentation des effets indésirables lors d'une durée prolongée du traitement par finastéride. L'incidence des effets indésirables nouveaux observés en rapport avec le médicament sur la fonction sexuelle a régressé sur la durée du traitement.

De très rares cas de cancer du sein chez l'homme ont été rapportés (voir «Mises en garde et précautions»).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un

suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Des doses uniques de finastéride pouvant aller jusqu'à 400 mg et des doses répétées pouvant aller jusqu'à 80 mg/jour pendant 3 mois n'ont pas provoqué d'effet secondaire chez l'homme.

Il n'existe aucun antidote spécifique contre le finastéride. Un surdosage doit éventuellement être traité de façon symptomatique.

Propriétés/Effets

Code ATC

G04CB01

Mécanisme d'action

Le finastéride, un 4-azastéroïde de synthèse, est un inhibiteur spécifique et compétitif de la 5 α -réductase de type II, une enzyme intracellulaire catalysant la transformation de la testostérone en un androgène plus actif, la dihydrotestostérone (DHT). Lors de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), l'augmentation du volume de la prostate dépend de la transformation de testostérone en DHT à l'intérieur de la prostate. Finastéride fait chuter la DHT circulante et intraprostatique. Le finastéride n'a pas d'affinité pour le récepteur androgénique.

Finastéride traite et contrôle les symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et diminue le risque de rétention urinaire aiguë ainsi que le besoin d'interventions chirurgicales (telles que résection transurétrale de la prostate (RTUP) ou prostatectomie). Finastéride réduit le volume de la prostate agrandie et améliore le flux urinaire et les symptômes associés à l'HBP.

Pharmacodynamique

Pharmacodynamique de sécurité

Pour l'évaluation des paramètres du sperme, n=138 sujets sains ont reçu du finastéride à raison de 5 mg par jour pendant 24 semaines. Aucune influence cliniquement significative n'a été constatée sur la concentration des spermatozoïdes, leur mobilité ou leur morphologie, ni sur le pH du sperme. On a constaté une réduction médiane de 0,6 ml du volume d'éjaculat en même temps qu'une réduction du nombre total de spermatozoïdes par éjaculat. Ces paramètres sont toutefois restés dans les limites de la normale et sont revenus aux valeurs initiales après la fin du traitement.

Efficacité clinique

L'étude de longue durée sur la sécurité (PLESS) a permis de déterminer l'effet du traitement avec finastéride sur les événements urologiques dus à l'HBP (interventions chirurgicales [résection transurétrale de la prostate ou prostatectomie] ou cathétérisme après une rétention urinaire aiguë) pendant 4 ans chez 3016 patients souffrant de symptômes liés à l'HBP d'intensité modérée à sévère. Cette étude menée en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, multicentrique a montré qu'un traitement avec finastéride réduit le risque de tous les événements urologiques de 51% et que ce traitement a pu être mis en relation avec une diminution nette et durable du volume de la prostate, une élévation persistante du flux urinaire maximal et une amélioration des symptômes.

Une méta-analyse des données d'un an issues de 7 études menées en double-aveugle contrôlées par placebo, de conception comparable, impliquant un total de 4491 patients atteints d'HBP symptomatique, a montré que dans les groupes traités par finastéride, l'amélioration des symptômes et le degré de l'amélioration du flux urinaire étaient plus marqués chez les patients dont le volume prostatique était plus élevé au moment de l'entrée dans l'étude (environ 40 cc et plus) que chez les patients dont le volume prostatique était plus faible. Ces résultats d'étude montrent que finastéride fait régresser l'HBP chez les hommes avec une prostate agrandie.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité absolue du finastéride est d'environ 80% et n'est pas modifiée par la prise simultanée d'aliments. Les concentrations plasmatiques maximales du finastéride sont atteintes approximativement 2 heures après administration orale et l'absorption est complète après 6 à 8 heures.

Conditions à l'état d'équilibre: Une étude avec des doses multiples a montré une lente accumulation de très faibles quantités de finastéride. Après une administration quotidienne de 5 mg par jour, à l'état d'équilibre,

les concentrations plasmatiques de finastéride varient entre 8 et 10 ng/ml et restent stables.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) après une prise quotidienne de 5 mg étaient de 46,2 ng/ml chez les patients âgés de 45 à 60 ans et de 48,4 ng/ml chez les patients de 70 ans.

Les concentrations plasmatiques minimales (C_{min}) après une prise quotidienne de 5 mg étaient de 6,2 ng/ml chez les patients âgés de 45 à 60 ans et de 8,1 ng/ml chez les patients de 70 ans.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93%. Le volume de distribution du finastéride est de 76 litres environ. Du finastéride a été retrouvé dans le liquide séminal de volontaires ayant reçu 5 mg de finastéride par jour. La quantité de finastéride dans le liquide séminal correspond à moins de 1/50-1/100 d'une dose de finastéride (5 µg), qui n'a pas eu d'effet sur le taux de DHT circulante chez les hommes.

Bien que le finastéride ait été retrouvé également dans le liquide céphalo-rachidien de patients traités pendant 7 à 10 jours au finastéride, il ne semble pas s'y concentrer préférentiellement.

Métabolisme

Le finastéride est métabolisé de façon extensive dans le foie, principalement par les enzymes de la sous-famille 3A4 du cytochrome P450. On a identifié deux métabolites qui ne possèdent qu'une faible fraction de l'activité inhibitrice du finastéride sur la 5 α -réductase.

Élimination

La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique du finastéride est de 6 heures et la clairance plasmatique est d'environ 165 ml/min.

Après administration orale de 14 C-finastéride, 39% de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites et 57% de la dose totale sont excrétés dans les fèces. Pratiquement aucun finastéride inchangé n'a été retrouvé dans les urines.

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients âgés: Le taux d'élimination du finastéride diminue discrètement avec l'âge: la demi-vie, d'environ 6 heures entre 18 et 60 ans, s'allonge jusqu'à 8 heures après 70 ans. Ceci n'a pas de conséquences cliniques.

Insuffisance rénale: Chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 9 et 55 ml/min/1,73 m², la pharmacocinétique d'une dose unique de 14 C-finastéride était comparable à celle de volontaires sains. Aucune différence n'a non plus été constatée en ce qui concerne la liaison aux protéines plasmatiques. Une partie des métabolites qui est normalement excrétée par voie rénale, est excrétée dans les fèces. Il semble donc que l'excrétion fécale plus élevée compense la diminution de l'excrétion urinaire des métabolites.

Insuffisance hépatique: On ne dispose pas de données concernant l'insuffisance hépatique.

Données précliniques

L'exposition prénatale au finastéride pendant l'organogénèse provoque chez le rat de sexe masculin de la génération F-1 une distance ano-génitale plus courte, des malformations des organes génitaux externes, des hypospadias, des mamelons transitoires et une diminution de la masse de la prostate.

L'administration de finastéride par voie intraveineuse à des singes rhésus femelles gravides à des doses élevées allant jusqu'à 800 ng/jour pendant toute la période du développement embryonnaire et foetal n'a pas provoqué de malformation chez les foetus mâles. L'exposition atteinte sous cette dose est au moins 60 à 120 fois supérieure à celle estimée chez la femme enceinte dans le cas d'un contact avec le sperme d'hommes ayant pris la dose de 5 mg/jour. Afin de confirmer la pertinence du modèle du singe rhésus pour le développement du foetus humain, il a été démontré que l'administration par voie orale d'une dose très élevée de finastéride (2 mg/kg/jour; cette dose correspond à 20 fois la dose recommandée de 5 mg/jour chez l'homme ou à près de 1 à 2 millions de fois la valeur évaluée la plus élevée en termes d'exposition au finastéride par le sperme) à des singes femelles en gestation provoque des malformations des organes génitaux externes de foetus mâles. Aucune autre malformation n'a été observée chez des foetus du sexe masculin et aucune malformation due au finastéride n'a été constatée chez des foetus du sexe féminin, quelle que soit la posologie du médicament.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Lors de l'analyse des valeurs du

sont abaissées chez les patients

traités par Finastéride Sandoz 5 (voir sous «Mises en garde et précautions», *Effet sur le PSA et le dépistage du cancer de la prostate*).

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver dans l'emballage original, à température ambiante (15–25 °C) et hors de la portée des enfants.

Numéro d'autorisation

57890 (Swissmedic).

Présentation

Finastéride Sandoz 5: 30 et 100 comprimés pelliculés. (B)

Titulaire de l'autorisation

Sandoz Pharmaceuticals SA, Risch; domicile: Rotkreuz.

Mise à jour de l'information

Décembre 2019.