

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROSCAR 5 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de finastéride.

Excipient à effet notoire :

PROSCAR contient 106,4 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

PROSCAR est indiqué chez l'homme adulte pour le traitement et le contrôle de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP), et pour la prévention des incidents urologiques: pour réduire le risque d'une rétention urinaire aiguë et d'une intervention chirurgicale, y compris la résection transurétrale de la prostate et la prostatectomie.

PROSCAR provoque une régression de l'augmentation du volume prostatique, augmente le flux urinaire et améliore les symptômes associés à l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Les patients ayant une prostate volumineuse sont des candidats appropriés à la thérapie par PROSCAR .

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de 5 mg par jour pris au cours ou en dehors d'un repas.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure ou égale à 9 ml/min. étant donné que les études pharmacocinétiques n'ont montré aucune modification de la biodisponibilité du finastéride.

Posologie chez les sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie bien que les études pharmacocinétiques montrent une légère diminution de l'élimination chez les patients âgés de plus de 70 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PROSCAR chez les enfants n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

L'utilisation de PROSCAR n'est pas indiquée chez l'enfant.

Mode d'administration

Administration par voie orale.

PROSCAR peut être administré seul ou en association avec un alpha-bloquant, la doxazosine (voir rubrique 5.1 *Propriétés pharmacodynamiques*).

Bien qu'une amélioration rapide puisse être constatée, un traitement d'essai d'au moins 6 mois peut être nécessaire avant de pouvoir juger du bénéfice thérapeutique.

Si aucune amélioration clinique n'est observée après un an de traitement, le patient devrait être réévalué avant de décider de l'arrêt ou de la continuation du traitement.

4.3 Contre-indications

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

PROSCAR est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la finastéride ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse – Chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (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

Afin d'éviter des complications obstructives, les patients présentant un volume résiduel post-mictionnel important et/ou un débit urinaire fortement diminué doivent faire l'objet d'un suivi attentif. L'éventualité d'une opération chirurgicale devrait être une option.

Effets sur le taux de PSA et sur la détection du cancer de la prostate

Aucun bénéfice clinique n'a été démontré à ce jour, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et traités par PROSCAR. Des patients atteints d'HBP et présentant des taux élevés d'antigène prostatique spécifique (PSA) ont été suivis dans des études cliniques contrôlées avec détermination régulière du taux de PSA et des biopsies de la prostate. Dans ces études HBP, PROSCAR n'a pas semblé modifier la fréquence de détection du cancer de la prostate et l'incidence du cancer de la prostate n'étant pas significativement différente chez les patients traités par PROSCAR, par rapport au placebo.

Il est recommandé d'effectuer un toucher rectal ainsi que d'autres évaluations du cancer de la prostate avant d'initier un traitement avec PROSCAR, et périodiquement par la suite. Le PSA est également utilisé pour la détection du cancer de la prostate. Généralement, une valeur de base pour le PSA > 10 ng/ml (Hybritech) incite à d'autres examens et à considérer une biopsie ; lorsque le taux de PSA est compris entre 4 et 10 ng/ml, d'autres examens sont à conseiller. Il y a un chevauchement considérable du taux de PSA entre les hommes qui ont et qui n'ont pas un cancer de la prostate. Dès lors, chez les hommes ayant une HBP, des taux de PSA dans la fourchette des valeurs normales ne doivent pas exclure la possibilité d'un cancer de la prostate, qu'il y ait ou non un traitement par PROSCAR. Une valeur de base de PSA < 4 ng/ml n'exclut pas le cancer de la prostate.

PROSCAR cause une diminution de la concentration sérique du PSA d'environ 50% chez les patients avec HBP, même en présence de cancer de la prostate (voir "Interactions avec les résultats de laboratoire"). Cette diminution du taux sérique de PSA chez les patients ayant une hyperplasie bénigne de la prostate et traités avec PROSCAR devrait être considérée lors de l'évaluation des données de PSA et n'écarte pas un cancer de la prostate concomitant. Cette diminution est prévisible pour l'ensemble des valeurs de PSA, même s'il peut y avoir des variations individuelles chez certains patients. L'analyse des données de PSA sur plus de 3000 patients pendant 4 ans dans l'étude PLESS, en double-aveugle, et contrôlée par placebo, a confirmé que chez des patients types traités par

PROSCAR pendant 6 mois ou plus, les valeurs de PSA obtenues doivent être doublées pour pouvoir être comparées avec des valeurs normales chez des hommes non traités. Cet ajustement préserve la sensibilité et la spécificité du dosage de PSA et maintient sa capacité à détecter le cancer de la prostate.

Chaque augmentation prolongée du taux de PSA chez des patients traités par le finastéride devrait être évaluée soigneusement, y compris en envisageant la possibilité d'une mauvaise adhésion du patient au traitement par PROSCAR.

Le pourcentage de PSA libre (rapport du taux de PSA libre sur le taux total de PSA) n'a pas diminué de manière significative avec le PROSCAR. Le rapport du taux de PSA libre sur le taux total reste constant, même sous l'influence de PROSCAR. Quand le pourcentage de PSA libre est utilisé comme paramètre dans la détection du cancer de la prostate, l'ajustement de cette valeur n'est pas nécessaire.

Interactions avec les résultats de laboratoire

Effet sur le taux d'APS

La concentration en PSA sérique est corrélée avec l'âge du patient et le volume de la prostate, et le volume de la prostate est corrélé avec l'âge du patient. Lors de l'évaluation des résultats de laboratoire du PSA, il faut considérer le fait que le taux de PSA diminue chez les patients traités avec PROSCAR. Chez la plupart des patients, une décroissance rapide du PSA est observée dans les premiers mois de traitement, puis le taux de PSA se stabilise à une nouvelle ligne de base. La ligne de base après traitement approche la moitié de la valeur avant traitement. Par conséquent, les valeurs de PSA obtenues chez des patients types traités par PROSCAR pendant 6 mois ou plus doivent être doublées pour pouvoir être comparées avec des valeurs normales chez des hommes non traités. (Voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, effets sur le taux de PSA et sur la détection du cancer de la prostate).

Cancer du sein chez les hommes

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.

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.

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du finastéride n'a pas été étudié.

Population pédiatrique

PROSCAR est contre-indiqué chez l'enfant.

La tolérance et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été établies.

Intolérance au lactose

Le comprimé de PROSCAR 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'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Aucune interaction d'importance clinique n'a été identifiée. Le finastéride est métabolisé principalement par le système du cytochrome P450 3A4 sans l'altérer. Bien que le risque que le finastéride modifie la pharmacocinétique d'autres médicaments soit considéré comme faible, il est vraisemblable que les inhibiteurs et les inducteurs du cytochrome P450 3A4 modifieront le taux plasmatique du finastéride. Cependant, d'après les marges de sécurité d'emploi établies, il est improbable qu'une augmentation due à l'utilisation concomitante de tels inhibiteurs ait une conséquence clinique.

Les substances qui ont été testées chez l'homme comprennent : le propranolol, la digoxine, le glibenclamide, la warfarine, la théophylline et la phénazone et aucune interaction clinique significative n'a été trouvée.

Les résultats de la concentration sérique de PSA doivent être interprétés avec prudence (voir rubrique 4.4.)

Autres traitements concomitants

Bien qu'on n'ait pas effectué d'études spécifiques d'interactions, au cours des études cliniques, PROSCAR a été utilisé en même temps que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique, des alpha-bloquants, des bêta-bloquants, des inhibiteurs calciques, des dérivés nitrés, des diurétiques, des antagonistes-H₂, des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des quinolones et des benzodiazepines sans qu'on ait pu mettre en évidence d'interaction indésirable cliniquement significative.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

PROSCAR est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient éventuellement être enceintes (voir rubrique 4.3.)

Les inhibiteurs de la 5 α -réductase peuvent inhiber la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone, ces médicaments, y compris le finastéride, pourraient provoquer des anomalies des organes génitaux externes d'un fœtus de sexe masculin lorsqu'ils sont administrés à une femme enceinte (voir rubrique 5.3)

Exposition au finastéride - Risque pour le fœtus mâle

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler des comprimés de PROSCAR broyés ou cassés vu la possibilité d'absorption de finastéride et le risque consécutif potentiel pour le fœtus mâle (Voir rubrique 6.6). Les comprimés de PROSCAR sont pelliculés, cela évitera tout contact avec le principe actif au cours d'une manipulation normale, pour autant que les comprimés ne soient ni broyés ni cassés.

De petites quantités de finastéride ont été retrouvées dans le sperme de sujets recevant 5 mg de finastéride par jour. On ne sait pas si un fœtus mâle peut être affecté si sa mère est exposée au sperme d'un patient traité par le finastéride. Lorsque la partenaire du patient est enceinte ou susceptible de l'être, il est recommandé au patient de minimiser l'exposition de sa partenaire au sperme.

Allaitement

PROSCAR n'est pas indiqué chez la femme enceinte. On ne sait pas si le finastéride est excrété dans le lait maternel humain.

Fertilité

Le traitement avec PROSCAR pendant 24 semaines pour évaluer les paramètres du sperme chez des volontaires sains de sexe masculin n'a révélé aucun effet cliniquement significatif sur la concentration des spermatozoïdes, leur motilité, leur morphologie, ou le pH.

Une diminution médiane du volume de l'éjaculat de 0,6 ml, a été observée avec une réduction concomitante de spermatozoïdes au total par éjaculat, Ces paramètres sont restés dans la plage normale, et se sont révélés réversibles après l'arrêt du traitement.

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

Il n'y a pas de données suggérant que PROSCAR ait des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'impuissance et une diminution de la libido. Ces effets secondaires se produisent tôt au début du traitement et se dissipent avec le temps chez la plupart des patients.

b) Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets secondaires signalés pendant des essais cliniques et/ou après la mise sur le marché du médicament sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

La fréquence des effets secondaires est déterminée de la façon suivante :

Très fréquents ($\geq 1/10$), Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$),

Rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), Très rares ($< 1/10000$), inconnus (estimation impossible à partir des données disponibles).

La détermination de la fréquence des effets secondaires signalés après la mise sur le marché du médicament n'a pas pu être établie car elle repose sur des signalements spontanés.

Classe de systèmes d'organes	Fréquence : effets secondaires
Troubles du système immunitaire	<i>Inconnus</i> : réactions d'hypersensibilité, comme une éruption cutanée, des démangeaisons, de l'urticaire, un angio-oedème (incluant le gonflement des lèvres, de la langue, de la gorge et du visage)
Troubles psychiatriques	<i>Fréquents</i> : diminution de la libido <i>Inconnus</i> : baisse de la libido pouvant persister après l'arrêt du traitement, dépression, anxiété
Troubles cardiaques	<i>Inconnus</i> : palpitations
Troubles hépato-biliaires	<i>Inconnus</i> : augmentation des enzymes hépatiques
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	<i>Peu fréquents</i> : éruptions cutanées <i>Inconnus</i> : prurit, urticaire
Troubles des organes de reproduction et des seins	<i>Fréquents</i> : impuissance <i>Peu fréquents</i> : trouble de l'éjaculation, sensibilité mammaire, hypertrophie mammaire <i>Inconnus</i> : douleurs testiculaires, hématospermie, troubles de la fonction sexuelle (troubles de l'érection et de l'éjaculation) pouvant persister après l'arrêt du traitement; stérilité masculine et/ou sperme de mauvaise qualité. Une normalisation ou une amélioration de la qualité du sperme a été signalée après l'arrêt de prise du finastéride.
Recherches	<i>Fréquent</i> : diminution du volume de l'éjaculat

Les effets secondaires additionnels suivants ont été observés dans des études cliniques et/ou après la mise sur le marché du médicament : cancer du sein de l'homme (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi – section Cancer du sein chez l'homme).

c) Description des effets indésirables

Étude MTOPS (Medical Therapy of Prostate 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.

Autres données à long terme

Dans une étude contrôlée par placebo, d'une durée de 7 ans, menée auprès de 18882 hommes en bonne santé, parmi lesquels 9060 disposaient de données sur les biopsies prostatiques à l'aiguille valables pour l'analyse, un cancer de la prostate a été décelé chez 803 hommes (18,4%) traités avec PROSCAR et 1147 hommes (24,4%) ayant reçu le placebo. Dans le groupe PROSCAR, 280 hommes (6,4 %) présentaient un cancer de la prostate décelé par biopsie à l'aiguille qui était coté 7 à 10 sur l'échelle de Gleason comparativement à 237 hommes (5,1%) dans le groupe placebo. Des analyses supplémentaires suggèrent que l'incidence accrue des cancers de la prostate de grade élevé observée dans le groupe PROSCAR peut s'expliquer par un biais de détection dû à l'effet de PROSCAR sur le volume de la prostate. Sur la totalité des cancers de la prostate diagnostiqués dans cette étude, environ 98 % étaient classés intracapsulaires (stade clinique T1 ou T2) au moment du diagnostic. On ne connaît pas la portée clinique des données sur les cancers de score 7 à 10 selon l'échelle de Gleason. PROSCAR n'est pas approuvé pour réduire le risque de développer un cancer de la prostate.

Cancer du sein

Lors de l'étude MTOPS d'une durée de 4 à 6 ans, contrôlée par placebo et par comparateur et incluant 3 047 hommes, 4 cas de cancer du sein ont été observés chez des hommes traités par finastéride, contre aucun cas chez les hommes non traités par finastéride. Au cours de l'étude PLESS d'une durée de 4 ans, contrôlée par placebo et incluant 3 040

hommes, 2 cas de cancer du sein ont été observés chez les hommes traités par placebo, contre aucun cas chez les hommes traités par finastéride.

Au cours de l'étude PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) de 7 ans contrôlée par placebo et incluant 18 882 hommes, 1 cas de cancer du sein a été observé chez les hommes traités par finastéride, et 1 cancer du sein a été signalé chez les hommes traités par placebo. Des cas de cancer du sein chez l'homme ont été signalés lors de traitements par finastéride après la mise sur le marché du médicament. Le lien entre l'utilisation à long terme du finastéride et le développement d'une tumeur mammaire chez l'homme n'est pas connu à ce jour.

L'expérience Post-Marketing

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés après la mise sur le marché lors de traitements par PROSCAR et/ou finastéride à faibles doses. Étant donné que ces effets sont rapportés sur une base volontaire dans une population d'une taille indéfinie, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections du système immunitaire

Affections psychiatriques : dépression

Affections des organes de reproduction et du sein : dysfonction érectile persistant après l'arrêt du traitement ; stérilité masculine et/ou sperme de mauvaise qualité. Une normalisation ou une amélioration de la qualité du sperme a été signalée après l'arrêt du finastéride.

Résultats des analyses de laboratoire

Lorsque l'on procède au dosage de PSA en laboratoire, il faut tenir compte du fait que le taux de PSA est plus faible chez les patients traités avec PROSCAR (voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Population pédiatrique

PROSCAR est contre-indiqué chez les enfants.

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 le système national de déclaration:

en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmmps.be, e-mail:

adversedrugreactions@fagg-afmmps.be, **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny. L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>.

4.9 Surdosage

Des doses uniques de 400 mg de PROSCAR et des doses répétées atteignant 80 mg/jour de PROSCAR pendant 3 mois ont été administrées à des patients sans provoquer d'effets indésirables. Il n'existe pas de recommandation thérapeutique spécifique concernant le surdosage de PROSCAR.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'alpha-5-testostérone reductase
Code ATC: G04CB01

Mécanisme d'action

PROSCAR (finastéride, MSD), composé synthétique du type 4-azastéroïde, un inhibiteur spécifique de la 5-alpha-réductase de type II, enzyme intracellulaire qui métabolise la testostérone en un androgène plus puissant, la dihydrotestostérone (DHT).

Le développement et l'augmentation de volume de la glande prostatique et par la suite l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) dépendent de la conversion, dans la prostate, de la testostérone en dihydrotestostérone. PROSCAR réduit efficacement les taux circulants et intraprostatiques de DHT. Le finastéride n'a aucune affinité pour les récepteurs androgéniques.

Effets pharmacodynamiques

Une dose unique de 5 mg de finastéride a produit une réduction rapide de la concentration sérique de DHT, l'effet maximal étant observé après 8 heures. Bien que les concentrations plasmatiques de finastéride varient au cours des 24 heures, les concentrations sériques de DHT demeurent constantes au cours de la même période, ce qui montre qu'il n'y a pas de corrélation directe entre la concentration plasmatique du médicament et la concentration sérique de DHT.

Efficacité et sécurité clinique

Dans des études cliniques en double aveugle d'une durée de 12 mois et dans leurs extensions ouvertes jusqu'à 5 ans, au cours desquelles les patients étaient traités par 5 mg/jour de finastéride, la chute du taux de DHT était associée à une régression marquée du volume de la prostate, une augmentation du flux urinaire maximal et une diminution de l'ensemble des symptômes y compris les symptômes obstructifs. Par rapport aux valeurs initiales, les patients ont montré une amélioration dans les trois paramètres principaux d'efficacité à la première évaluation - après 3 mois pour le volume de la prostate et après 2 semaines pour le flux urinaire et les symptômes. Après 3 mois, on a observé une différence statistiquement significative par rapport au placebo dans la diminution du volume de la prostate et du taux de PSA (Prostate Specific Antigen). Des différences statistiquement significatives

par rapport au placebo ont également été observées dès le 4^{ième} mois en ce qui concerne le flux urinaire maximal et dès le 7^{ième} mois en ce qui concerne l'amélioration tant des scores portant sur la totalité des symptômes que des scores portant sur les symptômes obstructifs. Ce contrôle de l'hyperplasie bénigne de la prostate s'est maintenu au cours des 5 ans de suivi.

Dans l'étude PLESS, d'efficacité et de tolérance à long terme (PROSCAR Long-Term Efficacy and Safety Study), les effets de la thérapie par PROSCAR sur les phénomènes urologiques en relation avec l'HBP (intervention chirurgicale (résection transurétrale de la prostate et prostatectomie) ou rétention urinaire nécessitant un cathétérisme) ont été évalués sur une période de 4 ans chez 3016 patients présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP. Dans cette étude multicentrique, en double-aveugle, randomisée, et contrôlée par placebo, le traitement par PROSCAR a diminué le risque des incidents urologiques totaux de 51% et a également été associé à une diminution marquée et maintenue du volume de la prostate, à une augmentation maintenue du flux urinaire maximal, ainsi qu'à une amélioration des symptômes.

Chez les patients traités pendant 3 mois le volume de la prostate revenait approximativement au volume initial environ 3 mois après l'arrêt du traitement.

Comme d'autres phénomènes sous la dépendance des androgènes, l'hyperplasie bénigne de la prostate est une pathologie à évolution lente, raison pour laquelle la régression des manifestations cliniques de l'hyperplasie bénigne de la prostate peut nécessiter plusieurs mois de traitement

Thérapie médicale de l'hyperplasie bénigne de la Prostate (HBP)

L'étude MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms), d'une durée de 4 à 6 ans, a été réalisée sur 3047 hommes ayant une HBP symptomatique, qui ont été randomisés pour recevoir du finastéride 5 mg/jour, de la doxazosine 4 ou 8 mg/jour, (augmentation progressive de la posologie d'1 mg à 4 ou 8 mg couvrant une période de 3 semaines), l'association de finastéride 5mg/jour et de doxazosine 4 ou 8 mg/jour, (augmentation progressive de la posologie d'1 mg à 4 ou 8 mg couvrant une période de 3 semaines), ou le placebo. Le critère principal d'évaluation de l'étude était le temps de la progression clinique de l'HBP, défini par une augmentation \geq à 4 points par rapport à la valeur de base du score symptomatique, rétention aiguë d'urine, insuffisance rénale liée à l'HBP, infections urinaires récidivantes ou graves, ou incontinence. Le traitement par le finastéride, la doxazosine ou l'association a entraîné une réduction significative du risque de progression clinique de l'HBP de 34, 39 et 67%, respectivement, par rapport au placebo. La plupart des événements (274 sur 351) qui ont contribué à la progression de l'HBP ont été liés à une augmentation \geq à 4 points du score symptomatique ; le risque d'augmentation du score symptomatique a été réduit de 30, 46 et 64% respectivement dans les groupes finastéride, doxazosine et association par rapport au placebo. 41 des 351 événements contribuant à la progression de l'HBP, ont été des rétentions aiguës d'urine ; le risque de développer des rétentions aiguës d'urine a été réduit respectivement de 67, 31 et 79% dans les groupes finastéride, doxazosine et association par rapport au placebo. Seuls les groupes finastéride et association ont été significativement différents du placebo.

Autres données à long terme

Dans une étude contrôlée versus placebo d'une durée de 7 ans chez 18.882 hommes sains, dont 9060 avaient subi une biopsie prostatique à l'aiguille, un cancer de la prostate a été détecté chez 803 (18,4%) hommes recevant du PROSCAR et chez 1147 (24,4%) hommes recevant un placebo ($p < 0.001$). Dans le groupe PROSCAR, 280 (6,4%) hommes avaient un cancer de la prostate avec un score de Gleason de 7-10 détecté par une biopsie à l'aiguille versus 237 (5,1%) hommes dans le groupe placebo. Environ 98% du nombre total des cas de cancer de la prostate diagnostiqué dans l'étude ont été classifiés comme intracapsulaire (stage T1 ou T2). La relation entre l'utilisation à long terme de PROSCAR et les tumeurs de Score de Gleason 7-10 est inconnue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par rapport à une dose intraveineuse de référence, la biodisponibilité du finastéride administrée par voie orale est de 80 %. Cette biodisponibilité n'est pas influencée par la prise d'aliments. Les

concentrations plasmatiques maximales de finastéride sont atteintes environ 2 heures après l'administration et la résorption est complète après 6 à 8 heures.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 93 %. Le volume de distribution est d'environ 76l. Une étude d'administrations répétées a montré qu'il y avait une lente accumulation de faibles quantités de finastéride au cours du temps. Après administration quotidienne d'une dose de 5 mg/jour, la concentration plasmatique minimale de finastéride à l'état d'équilibre est de 8 à 10 ng/ml et reste stable au cours du temps.

Le finastéride se retrouve dans le liquide séminal de sujets recevant la dose de 5 mg/jour de PROSCAR. La quantité de finastéride retrouvée dans le liquide séminal était 50 à 100 fois moindre que la dose de finastéride (5 µg) qui n'avait aucun effet sur le taux de DHT circulant chez l'adulte de sexe masculin.

Biotransformation

Deux métabolites du finastéride ont pu être identifiés lesquels ne possèdent qu'une faible fraction de l'activité 5-alpha-réductase de Type II du finastéride.

Elimination

Après administration d'une dose orale de finastéride radiomarquée au C¹⁴, 39 % de la dose étaient excrétés dans les urines sous forme de métabolites (il n'y avait pratiquement pas de finastéride non métabolisée dans les urines) et 57 % de la dose étaient excrétés dans les selles. La clairance plasmatique est d'environ 165 ml/min.

Le taux d'élimination du finastéride chez le sujet âgé est légèrement diminué. Avec l'âge, la demi-vie qui est d'environ 6 heures en moyenne chez les hommes entre 18 et 60 ans atteint 8 heures chez les hommes de plus de 70 ans. Cette observation n'a pas de répercussions cliniques et par conséquent aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine comprise entre 9 et 55 ml/min., la biodisponibilité de C¹⁴-finastéride et de la liaison aux protéines plasmatiques ne différaient pas de celles des volontaires sains. Une partie des métabolites qui sont normalement excrétés par les reins, était excrétée par les selles. 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 posologie chez les insuffisants rénaux non dialysés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de toxicité par administration répétée, de génotoxicité et du potentiel cancérigène. Des études de toxicité sur la reproduction chez le rat mâle ont révélé une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, une réduction des sécrétions des glandes génitales accessoires et une diminution de l'indice de fertilité (dus à l'effet pharmacologique principal du finastéride). La pertinence clinique de ces observations reste à ce jour mal élucidée.

Comme avec d'autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, une féminisation des fœtus mâles a été observée lors de l'administration du finastéride au cours de la période de gestation chez la rate. L'administration intraveineuse de finastéride à des singes Rhésus en gestation à des doses pouvant aller jusqu'à > 800 ng/jour pendant toute la période du développement embryonnaire et fœtal n'a induit aucune anomalie chez les fœtus mâles. Cette dose est environ 60-120 fois plus élevée que la quantité estimée de sperme d'un homme qui a pris 5mg de finastéride, et d'une femme exposée par l'intermédiaire du sperme. En confirmation de la pertinence du modèle du singe Rhésus pour le développement du fœtus humain, l'administration orale de finastéride à raison de 2 mg/kg/jour (l'exposition systémique (AUC) des singes est légèrement plus haute (3x) que celle des hommes qui ont pris 5 mg de finastéride, ou environ 1-2 millions de fois la quantité estimée de finastéride par l'intermédiaire du sperme), à des singes en gestation a induit des anomalies au niveau des organes

génitaux externes des fœtus mâles. Aucune autre anomalie n'a été observée chez les fœtus mâles et aucune anomalie imputable au finastéride n'a été observée chez les fœtus femelles, quelles que soient les doses administrées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose – amidon de maïs pré-gélatinisé – carboxyméthylamidon sodique – oxyde de fer jaune (E172) – Docusate sodique - cellulose microcristalline – stéarate de magnésium - hypromellose - hydroxypropylcellulose – dioxyde de titane (E 171) - talc – indigotine (E 132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15 à 25 C) et à l'abri d'une exposition directe à la lumière, ce qui réduit au minimum la possibilité que la couleur du comprimé pâlisse au cours du temps.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à 5 mg de finastéride, MSD ; emballage de 28 comprimés à usage oral.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il est indispensable pour une femme enceinte ou susceptible de l'être d'éviter tout contact avec des comprimés cassés de finastéride (voir rubrique 4.6).

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

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

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

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


BE160124

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

Date de première autorisation : 25.01.1993

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 01/2021

A thick black horizontal bar redacting the text below the date of approval.