

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUTASTERIDE STRIDES 0,5 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 0,5 mg de dutastéride.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsule molle de gélatine, jaune à jaune pâle, de forme oblongue, contenant un liquide huileux clair, marquée 0,5

Dimensions : 18,6 mm x 6,7 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients présentant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.

Pour des informations sur les effets du traitement et les populations de patients étudiées dans le cadre des études cliniques, voir rubrique 5.1.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dutastéride Strides peut être administré seul ou en association avec l'alpha-bloquant tamsulosine (0,4 mg) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Adultes (y compris patients âgés) :

La posologie recommandée de Dutastéride Strides est d'une capsule (0,5 mg) une fois par jour par voie orale. Bien qu'une amélioration puisse être rapidement observée, jusqu'à 6 mois de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir une réponse au traitement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Les capsules de dutastéride sont contre-indiquées chez les enfants et les adolescents.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Aucun ajustement posologique n'est anticipé chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants hépatiques

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. La prudence est donc recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'utilisation du dutastéride est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Les capsules doivent être avalées entières et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes, le contact avec le contenu de la capsule pouvant entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée. Les capsules peuvent être prises avec ou sans aliments.

4.3. Contre-indications

Le dutastéride est contre-indiqué chez :

- les femmes, les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.6) ;
- les patients présentant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement en association doit être prescrit après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque en raison du risque accru potentiel d'effets indésirables (notamment insuffisance cardiaque) et après avoir envisagé les autres options thérapeutiques possibles, y compris les monothérapies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque :

Dans deux études cliniques de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) était plus élevée chez les patients prenant l'association Dutastéride et un alpha-bloquant, principalement la tamsulosine, par rapport aux patients ne prenant pas l'association. Dans ces deux études, l'incidence de l'insuffisance cardiaque était faible (≤ 1 %) et variable entre les études. (voir rubrique 5.1.)

Effets sur l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et le dépistage du cancer de la prostate :

Un toucher rectal, ainsi que d'autres examens de dépistage du cancer de la prostate, doivent être pratiqués chez les patients avant d'instaurer le traitement par Dutastéride et périodiquement par la suite.

Le taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) est un élément important dans le dépistage du cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement, Dutastéride entraîne une diminution d'environ 50 % des taux sériques moyens de PSA.

Un nouveau dosage de référence du PSA doit être effectué après 6 mois de traitement par Dutastéride. Il est par la suite recommandé de surveiller régulièrement les taux de PSA. Pendant le traitement par Dutastéride, toute augmentation confirmée du taux le plus bas de PSA peut signaler la présence d'un cancer de la prostate (en particulier un cancer de haut grade) ou une non observance du traitement par Dutastéride. Cette augmentation doit être soigneusement évaluée, même si ces taux restent compris dans la fourchette normale pour des hommes ne prenant pas d'inhibiteur de la 5- α -réductase (voir rubrique 5.1). Pour interpréter un taux de PSA chez un patient sous Dutastéride, les taux de PSA antérieurs doivent être recherchés pour comparaison.

Le traitement par Dutastéride n'interfère pas avec l'utilisation du PSA comme outil d'aide au diagnostic du cancer de la prostate après la détermination d'un nouveau taux de référence (voir rubrique 5.1).

Les taux sériques de PSA total reviennent à leur niveau de référence dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre/PSA total reste constant même sous l'effet du Dutastéride. Si les cliniciens choisissent d'utiliser le pourcentage de PSA libre comme outil de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes sous traitement par Dutastéride, aucun ajustement de cette valeur ne semble nécessaire.

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

Les résultats d'une étude clinique (étude REDUCE) chez des hommes présentant un risque accru de cancer de la prostate ont révélé une incidence plus élevée de cancers de la prostate de score de Gleason 8 à 10 chez les hommes sous dutastéride par rapport à ceux sous placebo. La relation entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade n'est pas claire. Les hommes sous Dutastéride

doivent faire l'objet d'une évaluation régulière de leur risque de cancer de la prostate, notamment en se soumettant à une analyse du taux de PSA (voir rubrique 5.1).

Capsules endommagées

Le dutastéride étant absorbé par la peau, les femmes, les enfants et les adolescents doivent éviter tout contact avec des capsules endommagées (voir rubrique 4.6). En cas de contact avec des capsules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon.

Insuffisance hépatique

Le dutastéride n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie hépatique. La prudence est donc recommandée en cas d'administration de dutastéride chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Cancer du sein

Des cas de cancer du sein ont été rapportés chez des hommes recevant du dutastéride dans le cadre d'études cliniques (voir rubrique 5.1), ainsi qu'en pharmacovigilance. Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter rapidement tout changement au niveau de leur tissu mammaire, notamment en cas d'apparition de grosseurs ou en cas d'écoulement au niveau du mamelon. Actuellement, on ne sait pas avec certitude s'il existe une relation de causalité entre la survenue d'un cancer du sein chez l'homme et l'utilisation à long terme du dutastéride.

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

Pour des informations sur la réduction des taux sériques de PSA pendant le traitement par dutastéride et des conseils en matière de dépistage du cancer de la prostate, voir rubrique 4.4.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dutastéride :

Utilisation en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P :

Le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme. Des études *in vitro* indiquent que ce métabolisme est catalysé par le CYP3A4 et le CYP3A5. Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Cependant, dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques du dutastéride étaient en moyenne de 1,6 à 1,8 fois plus importantes, respectivement, chez un petit nombre de patients recevant un traitement concomitant par vérapamil ou diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la glycoprotéine P) que chez les autres patients.

L'association à long terme de dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par ex. ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, kétoconazole administrés par voie orale) peut augmenter les concentrations sériques de dutastéride. Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable. Une réduction de la fréquence d'administration du dutastéride peut toutefois être envisagée en cas d'effets indésirables observés. Il convient de noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut se trouver prolongée, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent être nécessaires avant d'atteindre un nouvel état d'équilibre.

L'administration de 12 g de cholestyramine une heure après une dose unique de 5 mg de dutastéride n'a pas modifié la pharmacocinétique du dutastéride.

Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

Le dutastéride n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou de la digoxine. Ceci indique que le dutastéride n'inhibe/n'induit pas le CYP2C9 ou le transporteur glycoprotéine P. Des études d'interaction *in vitro* indiquent que le dutastéride n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP3A4.

Dans une petite étude (n = 24) de deux semaines chez des hommes sains, le dutastéride (0,5 mg par jour) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. De même, aucun signe d'interaction pharmacodynamique n'a été observé dans cette étude.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le dutastéride est contre-indiqué chez la femme.

Grossesse

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, le dutastéride inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone et peut, s'il est administré à une femme enceinte portant un fœtus mâle, inhiber le développement des organes génitaux externes de ce fœtus (voir rubrique 4.4). De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des patients recevant une dose de 0,5 mg de dutastéride par jour. On ignore si un fœtus mâle peut être affecté si sa mère est exposée au sperme d'un patient traité par dutastéride (le risque maximal se situant pendant les 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha réductase, il est recommandé au patient d'utiliser un préservatif pour éviter d'exposer sa partenaire au sperme, si celle-ci est enceinte ou susceptible de l'être.

Pour des informations sur les données précliniques, voir rubrique 5.3.

Allaitement

On ignore si le dutastéride est excrété dans le lait maternel.

Fertilité

Chez les hommes sains, le dutastéride s'est avéré modifier les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes). La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

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

D'après les propriétés pharmacodynamiques du dutastéride, le traitement par dutastéride n'est pas censé interférer avec l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

4.8. Effets indésirables

DUTASTERIDE EN MONOTHERAPIE

Environ 19 % des 2 167 patients ayant reçu du dutastéride dans les études de phase III, contrôlées contre placebo, sur 2 ans, ont présenté des effets indésirables pendant la première année de traitement. La plupart des effets ont été légers à modérés et ont touché le système reproducteur. Aucune modification du profil d'effets indésirables n'est apparue au cours des études d'extension en ouvert sur 2 ans supplémentaires.

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés dans les études cliniques contrôlées et en pharmacovigilance. Les effets indésirables énumérés, rapportés au cours des études cliniques, ont été jugés par les investigateurs comme étant liés au traitement (avec une incidence supérieure ou égale à 1 %), avec une incidence plus élevée chez les patients sous dutastéride que chez les patients sous placebo pendant la première année de traitement. Dans la mesure où les effets indésirables rapportés en pharmacovigilance proviennent de notifications spontanées, l'incidence réelle n'est pas connue.

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).

Système d'organes	Effet indésirable	Incidence déterminée d'après les données issues des études cliniques	
		Incidence au cours de la première année de traitement (n = 2 167)	Incidence au cours de la deuxième année de traitement (n = 1 744)
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance*	6,0 %	1,7 %
	Modification (diminution) de la libido*	3,7 %	0,6 %
	Troubles de l'éjaculation*	1,8 %	0,5 %
	Affections du sein*	1,3 %	1,3 %

Affections du système immunitaire	Réactions allergiques, notamment éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème localisé et œdème de Quincke	Incidence estimée d'après les données de pharmacovigilance
		Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Humeur dépressive	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement perte des poils), hypertrichose	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur et gonflement testiculaire	Fréquence indéterminée

* Ces effets indésirables sexuels sont associés au traitement par dutastéride (en monothérapie et en association avec la tamsulosine). Ces effets indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

+ y compris sensibilité mammaire et gonflement mammaire

DUTASTERIDE EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE

Les données de l'étude CombAT, réalisée sur 4 ans et comparant le dutastéride 0,5 mg (n = 1 623) seul une fois par jour, la tamsulosine 0,4 mg (n = 1 611) seule une fois par jour et les deux en association (n = 1 610) ont montré que l'incidence des effets indésirables liés au traitement (selon l'investigateur) pendant la première, la deuxième, la troisième et la quatrième année de traitement était respectivement de 22 %, 6 %, 4 % et 2 % pour l'association dutastéride/tamsulosine, de 15 %, 6 %, 3 % et 2 % pour le dutastéride en monothérapie et de 13 %, 5 %, 2 % et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe recevant l'association pendant la première année de traitement était due à une incidence plus élevée des affections des organes de reproduction, plus particulièrement des troubles de l'éjaculation, observées dans ce groupe.

Les effets indésirables liés au traitement (selon l'investigateur) suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1 % pendant la première année de traitement de l'étude CombAT. L'incidence de ces effets indésirables pendant les quatre années de traitement est présentée dans le tableau ci-dessous :

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Incidence au cours de la période de traitement			
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
	Association ^a (n)	(n = 1 610)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
	Dutastéride	(n = 1 623)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
	Tamsulosine	(n = 1 611)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Affections du système nerveux	Etourdissements				
	Association ^a	1,4 %	0,1 %	<0,1 %	0,2 %
	Dutastéride	0,7 %	0,1 %	<0,1 %	<0,1 %
	Tamsulosine	1,3 %	0,4 %	<0,1 %	0 %
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque composite ^b (terme)				
	Association ^a	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutastéride	<0,1 %	0,1 %	<0,1 %	0 %
	Tamsulosine	0,1 %	<0,1 %	0,4 %	0,2 %

Affections des organes de reproduction et du sein, affections psychiatriques, Investigations	Impuissance ^c				
	Association ^a	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutastéride	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosine	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Modification (diminution) de la libido ^c				
	Association ^a	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutastéride	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosine	2,5 %	0,7 %	0,2 %	<0,1 %
	Troubles de l'éjaculation ^c				
	Association ^a	9,0 %	1,0 %	0,5 %	<0,1 %
	Dutastéride	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosine	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Affections du sein ^d				
	Association ^a	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutastéride	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
Tamsulosine	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %	

^aAssociation = dutastéride 0,5 mg une fois par jour plus tamsulosine 0,4 mg une fois par jour.

^b Le terme composite de l'insuffisance cardiaque comprend l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque aiguë, le choc cardiogénique, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, l'insuffisance ventriculaire droite, l'insuffisance ventriculaire droite aiguë, l'insuffisance ventriculaire, l'insuffisance cardio-pulmonaire et la cardiomyopathie congestive.

^cCes effets indésirables sexuels sont associés au traitement par dutastéride (en monothérapie et en association avec la tamsulosine). Ces effets indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

^dy compris sensibilité mammaire et gonflement mammaire.

AUTRES DONNEES

L'étude REDUCE a révélé une incidence plus élevée de cancers de la prostate de score de Gleason 8 à 10 chez les hommes sous dutastéride par rapport à ceux sous placebo Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride sur la réduction du volume de la prostate ou si des facteurs liés à l'étude ont eu un impact sur les résultats de cette étude.

L'effet suivant a été rapporté dans les études cliniques et en pharmacovigilance : cancer du sein chez l'homme (voir rubrique 4.4).

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Lors des études sur Dutastéride réalisées auprès de volontaires, des doses quotidiennes uniques de dutastéride allant jusqu'à 40 mg/jour (soit 80 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans problème de sécurité significatif. Dans les études cliniques, des doses de 5 mg par jour ont été administrées aux patients pendant 6 mois sans effets indésirables supplémentaires par rapport à ceux observés aux doses thérapeutiques de 0,5 mg. Il n'existe pas d'antidote spécifique au Dutastéride. Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, code ATC : G04C B02.

Le dutastéride réduit les taux circulants de dihydrotestostérone (DHT) en inhibant les isoenzymes de type 1 et de type 2 de la 5-alpha-réductase, responsables de la transformation de la testostérone en DHT.

DUTASTERIDE EN MONOTHERAPIE

Effets sur la DHT/la testostérone :

L'effet de doses quotidiennes de Dutastéride sur la réduction de la DHT est dose-dépendant et il est observé en 1 à 2 semaines (réduction de respectivement 85 % et 90 %).

Chez les patients atteints d'HBP traités par dutastéride 0,5 mg/jour, la réduction médiane du taux sérique de DHT était de 94 % à 1 an et de 93 % à 2 ans, et l'augmentation médiane du taux sérique de testostérone était de 19 % à 1 et 2 ans.

Effet sur le volume prostatique

Des réductions significatives du volume prostatique ont été détectées dès un mois après l'instauration du traitement et ces réductions se sont poursuivies jusqu'au mois 24 ($p < 0,001$). Le dutastéride a entraîné une réduction moyenne du volume prostatique total de 23,6 % (de 54,9 ml à l'entrée dans l'étude à 42,1 ml) au mois 12, par rapport à une réduction moyenne de 0,5 % (de 54,0 ml à 53,7 ml) dans le groupe placebo. Des réductions significatives ($p < 0,001$) du volume de la zone transitionnelle prostatique ont également été observées dès le premier mois et jusqu'au mois 24, avec une réduction moyenne du volume de la zone transitionnelle prostatique de 17,8 % (de 26,8 ml à l'entrée dans l'étude à 21,4 ml) dans le groupe Dutastéride, par rapport à une augmentation moyenne de 7,9 % (de 26,8 ml à 27,5 ml) dans le groupe placebo au mois 12. La réduction du volume prostatique observée pendant les 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue pendant 2 années supplémentaires d'études d'extension en ouvert. La réduction de la taille de la prostate entraîne une amélioration des symptômes et une réduction du risque de RAU et de chirurgie liée à l'HBP.

ETUDES CLINIQUES

Le traitement par dutastéride 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4 325 hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP, un volume prostatique ≥ 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml, dans trois principales études d'efficacité multicentriques, internationales, contrôlées contre placebo, en double aveugle, réalisées sur 2 ans. Les études ont ensuite été poursuivies par une extension en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients restant dans l'étude recevant le dutastéride à la même dose de 0,5 mg. Au total, 37 % des patients initialement randomisés dans le groupe placebo et 40 % des patients randomisés dans le groupe dutastéride sont restés dans l'étude à 4 ans. La plupart (71 %) des 2 340 patients des extensions en ouvert sont allés jusqu'au terme des 2 années supplémentaires de traitement en ouvert.

Les paramètres d'efficacité clinique les plus importants étaient le questionnaire AUA-SI (*American Urological Association Symptom Index*), le débit urinaire maximal (Qmax) et l'incidence de rétention aiguë d'urine et de chirurgie liée à l'HBP.

L'AUA-SI est un questionnaire de sept items sur les symptômes liés à l'HBP, dont le score maximal est de 35. A l'entrée dans l'étude, le score moyen était d'environ 17. Après six mois, un an et deux ans de traitement, le groupe placebo a présenté une amélioration moyenne de respectivement 2,5, 2,5 et 2,3 points, tandis que le groupe Dutastéride a présenté une amélioration de respectivement 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration de

l'AUA-SI observée pendant les 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue pendant 2 années supplémentaires d'études d'extension en ouvert.

Qmax (débit urinaire maximal) :

Le Qmax moyen à l'entrée dans les études était d'environ 10 ml/sec (Qmax normal ≥ 15 ml/sec). Après un et deux ans de traitement, le débit urinaire avait augmenté de respectivement 0,8 et 0,9 ml/sec dans le groupe sous placebo, et de respectivement 1,7 et 2,0 ml/sec dans le groupe sous Dutastéride. La différence entre les groupes était statistiquement significative du mois 1 au mois 24. L'augmentation du débit urinaire maximal observée pendant les 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue pendant 2 années supplémentaires d'études d'extension en ouvert.

Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale

Après deux ans de traitement, l'incidence de la RAU était de 4,2 % dans le groupe sous placebo contre 1,8 % dans le groupe sous Dutastéride (diminution du risque de 57 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 42 patients (IC à 95 % : 30 à 73) doivent être traités pendant deux ans pour éviter un cas de RAU.

L'incidence des interventions chirurgicales liées à l'HBP après deux ans était de 4,1 % dans le groupe sous placebo contre 2,2 % dans le groupe sous Dutastéride (diminution du risque de 48 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 51 patients (IC à 95 % : 33 à 109) doivent être traités pendant deux ans pour éviter une intervention chirurgicale.

Distribution des cheveux

L'effet du dutastéride sur la distribution des cheveux n'a pas été formellement étudié pendant le programme de phase III. Cependant, les inhibiteurs de la 5-alpha réductase pourraient réduire la perte des cheveux et induire la repousse des cheveux chez les patients présentant une alopécie de type masculin (alopécie androgénique masculine).

Fonction thyroïdienne :

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans une étude sur un an chez des hommes sains. Les taux de thyroxine libre ont été stables sous traitement par dutastéride, mais les taux de TSH ont légèrement augmenté (de 0,4 MCIU/ml) par rapport au placebo à la fin d'un traitement d'un an. Cependant, bien que les taux de TSH aient été variables, les fourchettes médianes de TSH (1,4 à 1,9 MCIU/ml) sont restées dans les limites de la normale (0,5 à 5/6 MCIU/ml), les taux de thyroxine libre ont été stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le traitement par dutastéride, et les changements au niveau des taux de TSH n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Aucune des études cliniques n'a révélé un impact négatif du dutastéride sur la fonction thyroïdienne.

Cancer du sein :

Dans les études cliniques sur 2 ans, représentant une exposition de 3 374 patient-années au dutastéride, et au moment de l'inclusion dans la phase d'extension de 2 ans en ouvert, 2 cas de cancer du sein ont été rapportés chez les patients traités par dutastéride et 1 cas chez un patient ayant reçu le placebo. Dans les études cliniques CombAT et REDUCE sur 4 ans, représentant une exposition de 17 489 patient-années au dutastéride et une exposition de 5 027 patient-années à l'association dutastéride et tamsulosine, aucun cas de cancer du sein n'a été rapporté, quel que soit le groupe de traitement.

Actuellement, on ne sait pas avec certitude s'il existe une relation de causalité entre la survenue d'un cancer du sein chez l'homme et l'utilisation à long terme du dutastéride.

Effets sur la fertilité masculine

Les effets du dutastéride 0,5 mg/jour sur les caractéristiques du sperme ont été évalués chez des volontaires sains âgés de 18 à 52 ans (n = 27 sous dutastéride, n = 23 sous placebo) pendant 52 semaines de traitement et 24 semaines de suivi après l'arrêt du traitement. A 52 semaines, les pourcentages moyens de réduction du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes par rapport aux valeurs initiales étaient respectivement de 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe sous dutastéride après ajustement pour les changements par rapport aux valeurs initiales dans le groupe sous placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes n'ont pas été affectées. Après 24 semaines de suivi, le pourcentage moyen de réduction du nombre

total de spermatozoïdes dans le groupe sous dutastéride était toujours de 23 %, par rapport aux valeurs initiales. Alors que les valeurs moyennes de tous les paramètres à toutes les échéances restaient dans les fourchettes normales et ne satisfaisaient pas les critères prédéfinis d'un changement cliniquement significatif (30 %), 2 patients du groupe sous dutastéride ont présenté, à la semaine 52, une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90 % par rapport à la valeur initiale, avec une récupération partielle au cours à la semaine 24 de la période de suivi. La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

DUTASTERIDE EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE

Les traitements par Dutastéride 0,5 mg/jour (n = 1 623), par tamsulosine 0,4 mg/jour (n = 1 611) ou par l'association Dutastéride 0,5 mg plus tamsulosine 0,4 mg (n = 1 610) ont été évalués chez des hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP, un volume prostatique ≥ 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles (étude CombAT). Environ 53 % des patients avaient déjà reçu un inhibiteur de la 5-alpha réductase ou un alpha-bloquant. Le critère principal d'efficacité pendant les 2 premières années de traitement était l'évolution du score international des symptômes de la prostate (IPSS), un instrument à 8 items basé sur l'AUA-SI avec une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les critères secondaires d'efficacité à 2 ans comprenaient le débit urinaire maximal (Qmax) et le volume prostatique. L'association a obtenu un score IPSS significatif à partir du 3^e mois par rapport au Dutastéride et à partir du 9^e mois par rapport à la tamsulosine. Pour le Qmax, l'association a obtenu un score IPSS significatif à partir du 6^e mois par rapport au Dutastéride et à la tamsulosine.

Le critère principal d'efficacité à 4 ans de traitement était le délai de survenue du premier épisode de RAU ou d'une intervention chirurgicale liée à l'HBP. Après 4 ans de traitement, l'association a permis de réduire de façon significative le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (réduction de 65,8 % du risque ; p < 0,001 ; IC à 95 % : 54,7 % à 74,1 %) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. A 4 ans, l'incidence de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP était de 4,2 % pour l'association et de 11,9 % pour la tamsulosine (p < 0,001). Par rapport au Dutastéride en monothérapie, l'association a permis de réduire le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP de 19,6 % (p = 0,18 ; IC à 95 % : -10,9% à 41,7%). A 4 ans, l'incidence de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP était de 4,2 % pour l'association et de 5,2 % pour le Dutastéride.

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (défini comme un critère composite de détérioration de l'IPSS de ≥ 4 points, épisode de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire et insuffisance rénale), l'évolution du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximal (Qmax) et le volume prostatique. Les résultats obtenus après un traitement de 4 ans sont présentés ci-dessous :

Paramètre	Echéance	Association ^a	Dutastéride	Tamsulosine
RAU ou chirurgie liée à l'HBP (%)	Incidence au mois 48	4,2	5,2	11,9a
Progression clinique* (%)	Mois 48	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unités)	[Entrée dans l'étude]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	Mois 48 (évolution par rapport à l'entrée dans l'étude)	-6,3	-5,3b	-3,8a
Qmax (ml/sec)	[Entrée dans l'étude]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	Mois 48 (évolution par rapport à l'entrée dans l'étude)	2,4	2,0	0,7a
Volume prostatique (ml)	[Entrée dans l'étude]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	Mois 48 (évolution en % par rapport à l'entrée dans l'étude)	-27,3	-28,0	+4,6a
Volume de la zone transitionnelle prostatique (ml)#	[Entrée dans l'étude]	[27,7]	[30,3]	[30,5]
	Mois 48 (évolution en % par rapport à l'entrée dans l'étude)	-17,9	-26,5	18,2a

BPH Impact Index (BII) (unités)	[Entrée dans l'étude]	[5,3]	[5,3]	[5,3]
	Mois 48 (évolution par rapport à l'entrée dans l'étude)	-2,2	-1,8b	-1,2a
Question 8 de l'IPSS (état de santé lié à l'HBP) (unités)	[Entrée dans l'étude]	[3,6]	[3,6]	[3,6]
	Mois 48 (évolution par rapport à l'entrée dans l'étude)	-1,5	-1,3b	-1,1a

Les valeurs d'entrée dans l'étude sont des valeurs moyennes et l'évolution par rapport à l'entrée dans l'étude sont des variations moyennes ajustées.

* La progression clinique a été définie comme un critère composite de détérioration de l'IPSS ≥ 4 points, épisode de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire et insuffisance rénale.

#Mesurés à des centres sélectionnés (13 % des patients randomisés)

a. Significativité de l'association ($p < 0,001$) par rapport à la tamsulosine au mois 48

b. Significativité de l'association ($p < 0,001$) par rapport au Dutastéride au mois 48

INSUFFISANCE CARDIAQUE :

Dans une étude de 4 ans sur l'HBP avec le Dutastéride en association avec la tamsulosine chez 4 844 hommes (étude CombAT), l'incidence du terme composite d'insuffisance cardiaque dans le groupe recevant l'association (14/1 610 ; 0,9 %) était plus élevée que dans les groupes recevant une monothérapie : dutastéride (4/1 623 ; 0,2 %) et tamsulosine (10/1 611 ; 0,6 %).

Dans une étude distincte de 4 ans ayant inclus 8 231 hommes âgés de 50 à 75 ans présentant une biopsie antérieure négative pour le cancer de la prostate et un taux de PSA à l'entrée dans l'étude compris entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml pour les hommes de 50 à 60 ans ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml pour les hommes de plus de 60 ans (étude REDUCE), l'incidence du terme composite d'insuffisance cardiaque était plus élevée chez les patients prenant 0,5 mg de Dutastéride une fois par jour (30/4 105 ; 0,7 %) que chez les patients prenant un placebo (16/4 126 ; 0,4 %). Une analyse *post hoc* de cette étude a montré une incidence plus élevée du terme composite d'insuffisance cardiaque chez les patients recevant le Dutastéride en association avec un alpha-bloquant (12/1 152 ; 1,0 %) par rapport aux patients recevant le Dutastéride sans alpha-bloquant (18/2 953 ; 0,6 %), un placebo et un alpha-bloquant (1/1 399 ; $< 0,1$ %) ou un placebo sans alpha-bloquant (15/2 727 ; 0,6 %) (voir rubrique 4.4).

CANCER DE LA PROSTATE ET TUMEURS DE HAUT GRADE :

Dans une étude de 4 ans ayant comparé un placebo et le Dutastéride chez 8 231 hommes âgés de 50 à 75 ans présentant une biopsie antérieure négative pour le cancer de la prostate et un taux de PSA à l'entrée dans l'étude compris entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml pour les hommes de 50 à 60 ans ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml pour les hommes de plus de 60 ans (étude REDUCE), 6 706 patients avaient des données disponibles d'une biopsie à l'aiguille de la prostate (principalement prévues par le protocole) en vue de déterminer les scores de Gleason. Dans l'étude, 1 517 patients étaient porteurs d'un diagnostic de cancer de la prostate. La plupart des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les deux groupes de traitement étaient considérés comme de bas grade (score de Gleason 5 à 6, 70 %).

Une incidence plus élevée de cancers de la prostate de score de Gleason 8 à 10 a été observée dans le groupe sous Dutastéride ($n = 29$; 0,9 %) par rapport au groupe sous placebo ($n = 19$; 0,6 %) ($p = 0,15$). Aux années 1-2, le nombre de patients atteints de cancers de score de Gleason 8 à 10 était similaire dans le groupe sous Dutastéride ($n = 17$; 0,5 %) et dans le groupe sous placebo ($n = 18$; 0,5 %). Aux années 3-4, le nombre de cancers de score de Gleason 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe sous Dutastéride ($n = 12$; 0,5 %) que dans le groupe sous placebo ($n = 1$; $< 0,1$ %) ($p = 0,0035$). Chez les hommes à risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet du Dutastéride au-delà de 4 ans. Le pourcentage de patients chez qui des cancers de score de Gleason 8 à 10 ont été diagnostiqués était cohérent entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe sous Dutastéride (0,5 % à chaque période). Dans le groupe sous placebo, le pourcentage de patients présentant un cancer de Gleason 8 à 10 était plus faible au cours des années 3-4 qu'au cours des années 1-2 ($< 0,1$ % contre 0,5 % respectivement) (voir rubrique 4.4). Aucune différence n'a été observée au niveau de l'incidence des cancers de score de Gleason 7 à 10 ($p = 0,81$).

Dans une étude de 4 ans dans l'HBP (étude CombAT), dans laquelle aucune biopsie n'était initialement prévue par le protocole et dans laquelle tous les diagnostics de cancers de la prostate étaient fondés sur des biopsies pour cause, les taux de cancers de score de Gleason 8 à 10 étaient de 0,5 % (n = 8) avec le Dutastéride, de 0,7 % (n = 11) avec la tamsulosine et de 0,3 % (n = 5) avec l'association.

La relation entre le Dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade n'est pas claire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale d'une dose unique de 0,5 mg de dutastéride, la concentration sérique maximale du dutastéride est atteinte en 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 60 %. La prise d'aliments n'a pas d'impact sur la biodisponibilité du dutastéride.

Distribution

Le dutastéride a un volume de distribution important (300 à 500 l) et il est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99,5 %). Après une prise quotidienne, les concentrations sériques de dutastéride atteignent 65 % de la concentration à l'état d'équilibre après 1 mois et environ 90 % après 3 mois.

Des concentrations sériques à l'état d'équilibre (C_{ss}) d'environ 40 ng/ml sont atteintes après 6 mois d'un traitement à la dose de 0,5 mg une fois par jour. Le passage du dutastéride du sérum vers le sperme est en moyenne de 11,5 %.

Élimination

Le dutastéride est largement métabolisé *in vivo*. *In vitro*, le dutastéride est métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 en trois métabolites monohydroxylés et un métabolite dihydroxylé.

Suite à l'administration orale de 0,5 mg de dutastéride par jour jusqu'à l'état d'équilibre, 1,0 % à 15,4 % (moyenne de 5,4 %) de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de 4 principaux métabolites représentant chacun 39 %, 21 %, 7 % et 7 % de la dose administrée et 6 métabolites mineurs (moins de 5 % chacun). Le dutastéride est retrouvé à l'état de traces uniquement (moins de 0,1 % de la dose) dans l'urine humaine.

L'élimination du dutastéride est dose-dépendante et le processus semble être décrit par deux voies d'élimination en parallèle : une voie saturable aux concentrations cliniquement pertinentes et une voie non saturable. A des concentrations sériques faibles (moins de 3 ng/ml), le dutastéride est rapidement éliminé par la voie d'élimination concentration-dépendante et la voie d'élimination concentration-indépendante. Des doses uniques de 5 mg ou moins ont montré une clairance rapide et une demi-vie d'élimination courte de 3 à 9 jours.

Aux concentrations thérapeutiques, suivant une administration répétée de 0,5 mg/jour, la voie d'élimination plus lente, linéaire domine et la demi-vie est d'environ 3 à 5 semaines.

Patients âgés

La pharmacocinétique du dutastéride a été évaluée chez 36 sujets sains de sexe masculin âgés de 24 à 87 ans après administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride. Aucune influence significative de l'âge n'a été observée sur l'exposition au dutastéride, mais la demi-vie était plus courte chez les hommes de moins de 50 ans. La demi-vie n'était pas statistiquement différente entre le groupe de 50 à 69 ans et le groupe de plus de 70 ans.

Insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Cependant, moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre est retrouvée dans l'urine humaine. Par conséquent, aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dutastéride n'est attendue chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié (voir rubrique 4.3). Le dutastéride étant principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques et un allongement de la demi-vie du dutastéride sont attendus chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études actuelles de toxicité générale, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de reprotoxicité chez les rats mâles ont montré une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, ainsi qu'une diminution de la sécrétion des glandes génitales accessoires et une réduction des indices de fertilité (causée par l'effet pharmacologique du dutastéride). La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, une féminisation des fœtus mâles chez les rats et les lapins a été observée en cas d'administration de dutastéride au cours de la gestation. Le dutastéride a été retrouvé dans le sang de rats femelles après accouplement avec des mâles traités par dutastéride. Lorsque le dutastéride a été administré à des primates pendant la gestation, aucune féminisation de fœtus mâles n'a été observée à des niveaux d'exposition systémique suffisamment supérieurs à ceux susceptibles d'être atteints via le sperme humain. On ignore si le fœtus mâle peut être affecté par le passage du dutastéride dans le sperme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Monocaprylocaprate de glycérol, butylhydroxytoluène (E321).

Enveloppe de la capsule :

Gélatine, glycérol, glycine, acide citrique anhydre, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Encre :

Propylèneglycol (E1520), oxyde de fer rouge (E172), polyvinyle acétate phtalate, macrogol 400, hydroxyde d'ammonium (E527).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 30, 50, 60 et 90 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Flacons (PEHD) de 30 et 90 capsules molles avec bouchon en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le dutastéride étant absorbé par la peau, tout contact avec des capsules endommagées doit être évité. En cas de contact avec des capsules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon (voir rubrique 4.4).

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

STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD
UNIT 4, METRO CENTRE, TOLPITS LANE,

WATFORD, HERTFORDSHIRE WD 189SS
ROYAUME-UNI

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

- 34009 300 988 6 8 : 10 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/ALUMINIUM).
- 34009 300 988 7 5 : 30 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/ALUMINIUM).
- 34009 300 988 8 2 : 50 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/ALUMINIUM).
- 34009 300 988 9 9 : 60 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/ALUMINIUM).
- 34009 300 989 0 5 : 90 capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/ALUMINIUM).
- 34009 300 989 1 2 : 30 capsules molles en flacon (PEHD).
- 34009 300 989 2 9 : 90 capsules molles en flacon (PEHD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.