

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz 0,5 mg/0,4 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 0,5 mg de dutastéride et 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine (équivalent à 0,367 mg de tamsulosine).

Excipient(s) à effet notoire

Chaque gélule contient de la lécithine (peut contenir de l'huile de soja) et jaune orangé S (E110).

Chaque gélule contient $\leq 0,1$ mg de jaune orange S.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules oblongues, avec un longueur d'environ 24 mm, constituées d'un corps marron et d'une coiffe orange.

Chaque gélule contient des granulés de chlorhydrate de tamsulosine à libération modifiée et une capsule de dutastéride en gélatine molle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes modérés à sévères d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

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

Pour des informations sur les effets du traitement et les populations de patients étudiées dans le cadre des essais cliniques, veuillez consulter la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris sujets âgés)

La dose recommandée de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz est d'une gélule (0,5 mg / 0,4 mg) une fois par jour.

Le cas échéant, Dutasteride/Tamsulosine Sandoz peut être utilisé en remplacement d'une bithérapie existante de dutastéride et de chlorhydrate de tamsulosine administrés en concomitance, en vue de simplifier le traitement.

Dans les cas où cela est cliniquement approprié, le passage direct d'une monothérapie de dutastéride ou de chlorhydrate de tamsulosine à Dutasteride/Tamsulosine Sandoz peut être envisagé.

Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'association dutastéride-tamsulosine n'a pas été étudié. Aucun ajustement posologique n'est attendu pour les patients atteints d'une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

L'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'association dutastéride-tamsulosine n'a pas été étudié ; la prudence est donc de rigueur chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'utilisation de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz est contre-indiquée dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent recevoir comme instruction d'avaler les gélules en entier, environ 30 minutes après le même repas chaque jour. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni ouvertes. Le contact avec le contenu de la capsule de dutastéride se trouvant à l'intérieur de la gélule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée.

4.3 Contre-indications

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz est contre-indiqué chez :

- les femmes, les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.6) ;
- les patients présentant une hypersensibilité au dutastéride, à d'autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, à la tamsulosine (y compris œdème de Quincke induit par la tamsulosin) au soja, à l'arachide ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- les patients présentant des antécédents d'hypotension orthostatique ;
- les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Étant donné l'augmentation potentielle du risque d'événements indésirables (notamment insuffisance cardiaque), l'association de traitement doit être prescrite après une évaluation minutieuse des risques et bénéfices et après avoir pris en compte les options de traitement alternatives, notamment les monothérapies.

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade

L'étude REDUCE, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 4 ans, a évalué l'effet du dutastéride à 0,5 mg par jour chez des patients présentant un risque élevé de cancer de la prostate (notamment des hommes âgés de 50 à 75 ans, présentant des taux de PSA de 2,5 à 10 ng/ml et une biopsie prostatique négative 6 mois avant le recrutement dans l'étude) en comparaison avec un placebo. Les résultats de cette étude ont révélé une incidence plus élevée de cancers de la prostate présentant un score de Gleason de 8 à 10 chez les hommes traités par dutastéride (n=29 ; 0,9 %) par rapport au placebo (n=19 ; 0,6 %). Le lien entre le dutastéride et les cancers de la prostate présentant un score de Gleason de 8 à 10 n'est pas clair. Dès lors, il convient de soumettre régulièrement les hommes prenant Dutasteride/Tamsulosine Sandoz à un dépistage de cancer de la prostate (voir rubrique 5.1).

Antigène prostatique spécifique (PSA)

La concentration sérique d'antigène prostatique spécifique (PSA) est un critère important dans le dépistage du cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement, Dutasteride/Tamsulosine Sandoz entraîne une diminution des taux sériques moyens de PSA d'environ 50 %.

Chez les patients recevant Dutasteride/Tamsulosine Sandoz, il convient d'établir une nouvelle valeur initiale du PSA après 6 mois de traitement avec ce médicament. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de PSA par la suite. Toute élévation confirmée du taux de PSA par rapport à sa valeur la plus basse sous Dutasteride/Tamsulosine Sandoz peut indiquer la présence d'un cancer de la prostate ou la non-observance du traitement par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz, et doit donc être évaluée avec soin, même si ces valeurs restent dans les limites normales pour des hommes ne prenant pas d'inhibiteur de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Lors de l'interprétation d'une valeur de PSA chez un patient prenant du dutastéride, il convient de rechercher des valeurs antérieures de PSA à des fins de comparaison.

Le traitement par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz n'interfère pas avec l'utilisation du PSA comme outil d'aide au diagnostic de cancer de la prostate après qu'une nouvelle valeur initiale a été établie.

Les taux sériques de PSA total reprennent leur valeur initiale dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre sur PSA total reste constant, même sous l'influence de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz. Si les cliniciens décident d'utiliser la fraction de PSA libre comme aide au dépistage du cancer de la prostate chez des hommes traités par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz, aucun ajustement de cette valeur ne semble nécessaire.

Un toucher rectal, ainsi que d'autres examens visant à dépister un cancer de la prostate ou d'autres affections pouvant induire les mêmes symptômes que l'HBP, devront être effectués chez les patients avant d'instaurer un traitement par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz, et régulièrement par la suite.

Événements indésirables cardiovasculaires

Dans le cadre de deux études cliniques d'une durée de 4 ans, l'incidence d'insuffisance cardiaque (terme composite combinant des événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) était légèrement plus élevée chez les sujets prenant le dutastéride en association avec un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques (principalement la tamsulosine) par rapport aux sujets ne prenant pas cette association. Toutefois, l'incidence d'insuffisance cardiaque dans ces études était plus faible dans tous les groupes traités par substance active par rapport au groupe placebo, et les autres données disponibles sur le dutastéride ou les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques ne permettent pas de tirer de conclusion relative à une augmentation des risques cardiovasculaires (voir rubrique 5.1).

Néoplasie du sein

De rares cas de cancers du sein masculins ont été rapportés chez des hommes prenant du dutastéride dans le cadre des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Toutefois, les études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de développement de cancer du sein masculin en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Les médecins doivent inciter leurs patients à rapporter immédiatement toute modification au niveau de leur tissu mammaire, comme par exemple l'apparition de nodules ou d'un écoulement par le mamelon.

Insuffisance rénale

Le traitement de patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min) doit être envisagé avec prudence car ces patients n'ont pas fait l'objet d'études.

Hypotension

Orthostatique : comme avec d'autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, une réduction de la pression artérielle peut survenir au cours du traitement par tamsulosine, ce qui peut entraîner des syncopes dans de rares cas. Il convient de recommander aux patients débutant un traitement par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz de s'asseoir ou de s'allonger dès les premiers signes d'une hypotension orthostatique (sensations vertigineuses, faiblesse) jusqu'à la disparition de ces symptômes.

Afin de minimiser le risque de développement d'une hypotension orthostatique, le patient doit être hémodynamiquement stable sous traitement par antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques avant d'instaurer un traitement par inhibiteurs de la PDE5.

Symptomatique : La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'antagonistes α_1 -adrénergiques, dont notamment la tamsulosine, avec des inhibiteurs de la PDE5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardenafil). Les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont tous deux des vasodilatateurs susceptibles de réduire la pression artérielle. L'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments peut potentiellement induire une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS, variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours de chirurgies de la cataracte chez certains patients traités ou ayant été précédemment traités par tamsulosine. L'IFIS peut accroître le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz chez des patients pour qui une chirurgie de la cataracte est prévue.

Au cours de l'évaluation préopératoire, les chirurgiens de la cataracte et les équipes ophtalmologiques doivent vérifier si les patients prévus pour une chirurgie de la cataracte sont ou ont été traités par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz afin de permettre la mise en place de mesures adéquates pour prendre en charge l'IFIS au cours de l'intervention.

L'arrêt de la tamsulosine 1 à 2 semaines avant une chirurgie de la cataracte est considéré empiriquement comme utile mais le bénéfice et la durée d'interruption du traitement avant la chirurgie de la cataracte n'ont pas encore été établis.

Gélules endommagées

Le dutastéride étant absorbé par la peau, les femmes, enfants et adolescents doivent éviter tout contact avec des gélules endommagées (voir rubrique 4.6). En cas de contact avec des gélules

endommagées, la zone de contact doit être lavée immédiatement au savon et à l'eau.

Inhibiteurs des CYP3A4 et CYP2D6

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole) ou, dans une moindre mesure, avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p. ex. paroxétine) peut augmenter l'exposition à la tamsulosine (voir rubrique 4.5). Par conséquent, le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas recommandé chez les patients qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4 et doit être utilisé avec précaution chez les patients qui prennent un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6, une association d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6 ou chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Insuffisance hépatique

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une affection hépatique. La prudence est de rigueur en cas d'administration de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz à des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz contient de la lécithine, du jaune orangé S et du sodium. Ce médicament contient de la lécithine, dérivée de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament (voir rubrique 4.3).

Ce médicament contient le colorant jaune orangé S (E110), ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz n'a fait l'objet d'aucune étude d'interaction médicamenteuse. Les éléments ci-après reflètent les informations disponibles à propos des composants individuels.

Dutastéride

Pour des informations relatives à la diminution des taux sériques de PSA durant le traitement par dutastéride ainsi que pour des conseils relatifs au dépistage du cancer de la prostate, veuillez consulter la rubrique 4.4.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dutastéride

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 de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Néanmoins, lors d'une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques de dutastéride étaient en moyenne de 1,6 à 1,8 fois supérieures respectivement chez un petit nombre de patients traités de manière concomitante par vérapamil ou diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la glycoprotéine P) par rapport aux autres patients.

L'association à long terme de dutastéride et d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (p. 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 lors d'une exposition accrue au dutastéride est peu probable. Néanmoins, une diminution de la fréquence d'administration du dutastéride peut être envisagée si des effets indésirables sont observés. Il est à noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut être prolongée encore davantage, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent s'avérer nécessaires pour 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 eu aucun impact sur la pharmacocinétique du dutastéride.

Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Dans le cadre d'une petite étude (n = 24) d'une durée de deux semaines, menée chez des hommes en bonne santé, le dutastéride (0,5 mg/jour) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. Cette étude n'a également montré aucune indication d'interaction pharmacodynamique.

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

Tamsulosine

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des médicaments susceptibles de diminuer la pression artérielle, notamment des anesthésiques, des inhibiteurs de la PDE5 et autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, peut accentuer les effets hypotenseurs. L'association dutastéride/tamsulosine ne doit pas être utilisée en association avec d'autres antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une augmentation de la $C_{\max}$ et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine respectivement d'un facteur de 2,2 et 2,8. L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) a entraîné une augmentation de la $C_{\max}$ et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine respectivement d'un facteur 1,3 et 1,6. Une augmentation similaire de l'exposition est attendue chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides lors de l'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. Les effets de l'administration concomitante d'inhibiteurs à la fois du CYP3A4 et d'inhibiteurs du CYP2D6 et de chlorhydrate de tamsulosine n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique ; néanmoins, il existe un risque d'augmentation significative de l'exposition à la tamsulosine (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine (0,4 mg) et de cimétidine (400 mg toutes les six heures pendant six jours) a entraîné une diminution de la clairance (26 %) et une augmentation de l'ASC (44 %) du chlorhydrate de tamsulosine. La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de l'association dutastéride-tamsulosine avec de la cimétidine.

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse entre le chlorhydrate de tamsulosine et la warfarine n'a été réalisée. Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats issus d'études limitées menées *in vitro* et *in vivo*. Il se peut, toutefois, que le diclofénac et la warfarine augmentent la vitesse d'élimination de la tamsulosine. La

prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de warfarine et de chlorhydrate de tamsulosine.

Aucune interaction n'a été observée en cas d'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec de l'aténolol, de l'énalapril, de la nifédipine ou de la théophylline. L'administration concomitante de furosémide entraîne une baisse des taux plasmatiques de tamsulosine ; néanmoins, dans la mesure où ces taux restent dans les limites de la normale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

In vitro, le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide et la simvastatine ne modifient pas la fraction libre de la tamsulosine dans le plasma humain. La tamsulosine ne modifie pas non plus les fractions libres du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz est contre-indiqué chez la femme. Aucune étude évaluant les effets de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité n'a été réalisée. Les éléments ci-après reflètent les informations disponibles issues d'études menées avec les composants individuels (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Tout comme les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, le dutastéride inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone et peut, en cas d'administration à une femme portant un fœtus de sexe masculin, 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 de sujets recevant ce médicament. On ignore si un fœtus de sexe masculin subira des effets nocifs en cas d'exposition de sa mère au sperme d'un patient traité par dutastéride (ce risque étant le plus élevé au cours des 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, en cas de grossesse avérée ou potentielle de la partenaire du patient, il est recommandé au patient d'utiliser un préservatif afin d'éviter toute exposition de sa partenaire à son sperme.

L'administration de chlorhydrate de tamsulosine à des rates et à des lapines gestantes n'a montré aucun signe probant de nocivité pour le fœtus.

Pour des informations relatives aux données précliniques, voir rubrique 5.3.

Allaitement

On ignore si le dutastéride ou la tamsulosine sont excrétés dans le lait maternel.

Fertilité

Il a été signalé que le dutastéride affecte les caractéristiques du sperme (diminution du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes) chez les hommes en bonne santé (voir rubrique 5.1). La possibilité d'une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Les effets du chlorhydrate de tamsulosine sur la numération des spermatozoïdes ou sur leur fonction n'ont pas été évalués.

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

Aucune étude relative aux effets de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Néanmoins, les patients doivent être informés de l'éventuelle survenue de symptômes liés à une hypotension orthostatique, tels que sensations vertigineuses, lors du traitement par Dutasteride/Tamsulosine Sandoz.

4.8 Effets indésirables

Les données présentées ici se rapportent à l'administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine et sont issues de l'analyse de 4 ans de l'étude CombAT (*Combination of Avodart and Tamsulosin*), consistant en une comparaison du dutastéride à 0,5 mg et de la tamsulosine à 0,4 mg une fois par jour pendant quatre ans en association ou en monothérapie. La bioéquivalence de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz avec l'administration de dutastéride et de tamsulosine a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des informations sur les profils d'événements indésirables des composants individuels (dutastéride et tamsulosine) sont également fournies. Il est à noter que les événements indésirables rapportés avec les composants individuels n'ont pas tous été signalés avec Dutasteride/Tamsulosine Sandoz et que ceux-ci sont mentionnés à titre d'information pour le prescripteur.

Les données issues de l'étude CombAT, d'une durée de 4 ans, ont montré que l'incidence des événements indésirables liés au médicament selon le jugement de l'investigateur au cours des première, deuxième, troisième et quatrième années de traitement atteignait respectivement 22 %, 6 %, 4 % et 2 % pour l'association dutastéride + tamsulosine ; 15 %, 6 %, 3 % et 2 % pour le dutastéride en monothérapie ; et 13 %, 5 %, 2 % et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée d'événements indésirables constatée au cours de la première année de traitement dans le groupe recevant le traitement par administration concomitante était due à une incidence plus élevée de troubles du système reproducteur observées dans ce groupe, en particulier des troubles de l'éjaculation.

Les événements indésirables liés au médicament selon le jugement de l'investigateur, qui ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1 % au cours de la première année de traitement dans l'étude CombAT, dans les études cliniques portant sur une monothérapie en cas d'HBP et dans l'étude REDUCE, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

En outre, les effets indésirables de la tamsulosine exposés ci-dessous reposent sur des informations disponibles dans le domaine public. Les fréquences des événements indésirables peuvent augmenter lorsque l'association de traitement est utilisée.

Fréquence des effets indésirables identifiés à partir des études cliniques : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$) et très rare ($< 1/10\,000$). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes (CSO), les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes	Effets indésirables	Dutastéride+	Dutastéride	Tamsulosine ^c
--------------------	---------------------	--------------	-------------	--------------------------

d'organes		tamsulosine ^a		
Affections du système nerveux	Syncope	-	-	Rare
	Sensations vertigineuses	Fréquent	-	Fréquent
	Céphalées	-	-	Peu fréquent
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque (terme composite ²)	Peu fréquent	Peu fréquent ^d	-
	Palpitations	-	-	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique	-	-	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinite	-	-	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Constipation	-	-	Peu fréquent
	Diarrhée	-	-	Peu fréquent
	Nausées	-	-	Peu fréquent
	Vomissements	-	-	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Cedème de Quincke	-	-	Rare
	Syndrome de Stevens-Johnson	-	-	Très rare
	Urticaire	-	-	Peu fréquent
	Rash	-	-	Peu fréquent
	Prurit	-	-	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Priapisme	-	-	Très rare
	Impuissance ³	Fréquent	Fréquent ^b	-
	Troubles (diminution) de la libido ³	Fréquent	Fréquent ^b	-

	Troubles de l'éjaculation ^{3 ^}	Fréquent	Fréquent ^b	Fréquent
	Affections du sein ³	Fréquent	Fréquent ^b	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	-	-	Peu fréquent

a. Dutastéride + tamsulosine : d'après l'étude CombAT – les fréquences de ces événements indésirables diminuent avec la poursuite du traitement, de la 1^{re} à la 4^e année.

b. Dutastéride : d'après les études cliniques portant sur une monothérapie en cas d'HBP.

c. Tamsulosine : d'après le Profil de Sécurité de Base de l'UE pour la tamsulosine.

d. Étude REDUCE (voir rubrique 5.1).

. Le terme composite « insuffisance cardiaque » comprend : insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique, insuffisance ventriculaire gauche aiguë, insuffisance ventriculaire droite, insuffisance ventriculaire droite aiguë, insuffisance ventriculaire, insuffisance cardio-respiratoire, cardiomyopathie congestive.

2. Inclut sensibilité mammaire et augmentation du volume mammaire.

3. Ces événements indésirables de nature sexuelle sont associés au traitement par dutastéride (incluant monothérapie et association avec la tamsulosine) Ces événements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est indéterminé.

^. Inclut une diminution du volume de sperme.

AUTRES DONNÉES

L'étude REDUCE a révélé une incidence plus élevée de cancers de la prostate présentant un score de Gleason de 8 à 10 chez les hommes traités par dutastéride par rapport aux hommes traités par placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1). Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride pour réduire le volume prostatique ou des facteurs liés à l'étude ont eu un impact sur les résultats de cette étude.

L'effet suivant a été rapporté dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit : cancer du sein masculin (voir rubrique 4.4).

Données de pharmacovigilance

Les événements indésirables issus de l'expérience post-commercialisation mondiale proviennent de rapports spontanés de pharmacovigilance ; par conséquent, leur incidence réelle est indéterminée.

Dutastéride

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions allergiques, y compris rash, prurit, urticaire, œdème localisé et œdème de Quincke.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : dépression

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : alopecie (principalement perte de poils), hypertrichose.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée : douleur testiculaire et gonflement testiculaire

Tamsulosine

Pendant la période de pharmacovigilance, des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS), une variante du syndrome de la pupille étroite, au cours de chirurgies de la cataracte ont été rapportés en association avec des antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques, notamment la tamsulosine (voir rubrique 4.4).

En outre, des cas de fibrillation auriculaire, d'arythmie, de tachycardie, de dyspnée, d'épistaxis, de vision floue, d'altération de la vue, d'érythème polymorphe, de dermatite exfoliative, de trouble de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde, d'échec de l'éjaculation et de sécheresse buccale ont été rapportés en association avec l'utilisation de tamsulosine. La fréquence des événements et le rôle étiologique de la tamsulosine ne peuvent pas être établis de manière fiable.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, E-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Aucune donnée concernant le surdosage de Dutasteride/Tamsulosine Sandoz n'est disponible. Les éléments ci-après reflètent les informations disponibles à propos des composants individuels.

Dutastéride

Dans le cadre d'études menées chez des volontaires en bonne santé, 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 d'innocuité significatif. Dans le cadre d'études cliniques, des doses de 5 mg par jour ont été administrées à des sujets pendant 6 mois sans autres effets indésirables que ceux observés à la dose thérapeutique de 0,5 mg. Il n'existe aucun antidote spécifique pour le dutastéride ; par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien adéquat doit être administré.

Tamsulosine

Un surdosage aigu avec 5 mg de chlorhydrate de tamsulosine a été rapporté. Une hypotension aiguë (pression artérielle systolique de 70 mm Hg), des vomissements et des diarrhées ont été observés et traités par fluidothérapie, et le patient a pu être renvoyé chez lui le jour même. En cas d'hypotension aiguë survenant après un surdosage, un soutien cardiovasculaire doit être apporté. La pression artérielle peut être restaurée et la fréquence cardiaque ramenée à la normale en allongeant le patient. Si ces mesures se révèlent insuffisantes, des solutés de remplissage et, si nécessaire, des vasopresseurs peuvent être utilisés. La fonction rénale doit être surveillée et des

mesures de soutien générales doivent être appliquées. Il est peu probable qu'une dialyse soit d'une aide quelconque dans la mesure où la tamsulosine est hautement liée aux protéines plasmatiques.

En cas d'absorption de grandes quantités, du charbon actif et un laxatif osmotique (comme du sulfate de sodium) peuvent être administrés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, code ATC : G04CA52

L'association dutastéride-tamsulosine combine deux médicaments : le dutastéride, un inhibiteur double de la 5- α -réductase (5 ARI), et le chlorhydrate de tamsulosine, un antagoniste des récepteurs adrénergiques α_{1a} et α_{1d} . Ces médicaments possèdent des mécanismes d'action complémentaires qui permettent une amélioration rapide des symptômes et du débit urinaire, et réduisent le risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et la nécessité d'une intervention chirurgicale liée à l'HBP.

Le dutastéride inhibe à la fois les isoenzymes de types 1 et 2 de la 5 alpha-réductase, lesquelles sont responsables de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). La DHT est l'androgène principalement responsable de l'augmentation du volume prostatique et du développement de l'HBP. La tamsulosine inhibe les récepteurs adrénergiques α_{1a} et α_{1d} au niveau du muscle lisse du stroma prostatique et du col vésical. Environ 75 % des récepteurs α_1 de la prostate appartiennent au sous-type α_{1a} .

Dutastéride administré en association avec la tamsulosine

Les éléments ci-après reflètent les informations disponibles à propos de l'administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine.

Le dutastéride à 0,5 mg/jour (n = 1 623), la tamsulosine à 0,4 mg/jour (n = 1 611) ou l'administration concomitante de dutastéride à 0,5 mg plus tamsulosine à 0,4 mg (n = 1 610) ont été évalués chez des sujets de sexe masculin présentant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique ≥ 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans le cadre d'une étude multicentrique, multinationale, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles d'une durée de 4 ans. Environ 53 % des sujets avaient précédemment été exposés à un inhibiteur de la 5-alpha-réductase ou à un antagoniste des récepteurs alpha₁-adrénergiques. Le critère d'efficacité principal au cours des 2 premières années de traitement a été la variation de l'IPSS (*International Prostate Symptom Score*), un outil à 8 items basé sur l'AUA-SI avec une question supplémentaire relative à la qualité de vie.

Les critères d'efficacité secondaires à 2 ans comprenaient le débit urinaire maximal (Q_{max}) et le volume prostatique. Le traitement par association a atteint le niveau de signification pour l'IPSS à partir du Mois 3 en comparaison avec le dutastéride et à partir du Mois 9 en comparaison avec la tamsulosine. En ce qui concerne le Q_{max} , le traitement par association a atteint le niveau de signification à partir du Mois 6 en comparaison à la fois avec le dutastéride et la tamsulosine.

L'association de dutastéride et de tamsulosine apporte une amélioration supérieure des symptômes par rapport à celle obtenue avec chaque composant individuel. Après 2 ans de traitement, le traitement par administration concomitante a induit une amélioration moyenne

ajustée statistiquement significative des scores symptomatiques par rapport au moment initial, atteignant -6,2 unités.

L'amélioration moyenne ajustée du débit par rapport au moment initial était de 2,4 ml/s pour le traitement par administration concomitante, de 1,9 ml/s pour le dutastéride et de 0,9 ml/s pour la tamsulosine. L'amélioration moyenne ajustée du BII (*BPH Impact Index*) par rapport au moment initial était de -2,1 unités pour le traitement par administration concomitante, de -1,7 pour le dutastéride et de -1,5 pour la tamsulosine. Ces améliorations du débit et du BII étaient statistiquement significatives pour le traitement par administration concomitante par rapport aux deux monothérapies.

La réduction du volume prostatique total et du volume de la zone de transition après 2 ans de traitement était statistiquement significative pour le traitement par administration concomitante par rapport à la tamsulosine en monothérapie.

Le critère d'efficacité principal après 4 années de traitement était le délai de survenue d'un premier événement de RAU ou d'une chirurgie liée à l'HBP. Après 4 années de traitement, l'association de traitement a réduit de manière statistiquement significative le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (réduction du risque de 65,8 % ; $p < 0,001$ [IC à 95 % : 54,7 % à 74,1 %]) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. L'incidence de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 4,2 % pour l'association de traitement et de 11,9 % pour la tamsulosine ($p < 0,001$). Par rapport au dutastéride en monothérapie, l'association de traitement a réduit de 19,6 % le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP ($p = 0,18$ [IC à 95 % : -10,9 % à 41,7 %]). L'incidence de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 5,2 % pour le dutastéride.

Les critères d'efficacité secondaires après 4 ans de traitement comprenaient le délai jusqu'à la progression clinique (défini comme un critère composite incluant : détérioration de l'IPSS de ≥ 4 points, événements de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection du tractus urinaire [ITU] et insuffisance rénale), la variation de l'IPSS (International Prostate Symptom Score), le débit urinaire maximal ($Q_{\max}$) et le volume prostatique. L'IPSS est un outil à 8 items basé sur l'AUA-SI avec une question supplémentaire relative à la qualité de vie. Les résultats obtenus après 4 années de traitement sont exposés ci-après :

Paramètre	Moment	Association	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)	[Moment initial] Mois 48 (Variation par rapport au moment initial)	[16,6] - 6,3	[16,4] - 5,3b	[16,4] - 3,8a
$Q_{\max}$ (ml/sec)	[Moment initial] Mois 48 (Variation par rapport au moment initial)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volume prostatique (ml)	[Moment initial] Mois 48 (Variation par rapport au moment initial)	[54,7] - 27,3	[54,6] - 28,0	[55,8] +4,6a
Volume de la zone de transition de la prostate (ml)#	[Moment initial] Mois 48 (Variation par rapport au moment initial)	[27,7] - 17,9	[30,3] - 26,5	[30,5] 18,2a

BPH Impact Index (BII) (unités)	[Moment initial] Mois 48 (Variation par rapport au moment initial)	[5,3] - 2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
IPSS Question 8 (état de santé lié à l'HBP) (unités)	[Moment initial] Mois 48 (Variation par rapport au moment initial)	[3,6] - 1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Les valeurs initiales sont des valeurs moyennes, et les variations par rapport au moment initial sont des variations moyennes ajustées.

* La progression clinique a été définie comme un critère composite incluant : détérioration de l'IPSS de ≥ 4 points, événements de RAU liés à l'HBP, incontinence, ITU et insuffisance rénale.

Mesuré dans des centres choisis (13 % des patients randomisés)

- a. L'association a atteint le niveau de signification ($p < 0,001$) par rapport à la tamsulosine au Mois 48
- b. L'association a atteint le niveau de signification ($p < 0,001$) par rapport au dutastéride au Mois 48.

Dutastéride

Le dutastéride à 0,5 mg/jour ou un placebo ont été évalués chez 4 325 sujets de sexe masculin présentant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique ≥ 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans le cadre de trois études principales d'efficacité, multicentriques, multinationales, contrôlées contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 2 ans. Ces études se sont ensuite poursuivies par une phase d'extension en ouvert jusqu'à 4 ans, durant laquelle tous les patients restant dans l'étude ont reçu le dutastéride à la même dose de 0,5 mg. 37 % des patients initialement randomisés au placebo et 40 % des patients randomisés au dutastéride ont poursuivi l'étude jusqu'à 4 ans. La majorité (71 %) des 2 340 sujets des extensions en ouvert ont achevé les 2 années supplémentaires de traitement en ouvert.

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

L'AUA-SI est un questionnaire à sept items portant sur les symptômes liés à l'HBP et dont le score maximal est de 35. Au moment initial, le score moyen était d'environ 17. Après six mois, un an et deux ans de traitement, le groupe sous placebo présentait respectivement une amélioration moyenne 2,5, 2,5 et 2,3 points tandis que le groupe sous dutastéride présentait respectivement une amélioration de 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration de l'AUA-SI observée au cours des 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue au cours des 2 années supplémentaires d'étude d'extension en ouvert.

$Q_{\max}$ (débit urinaire maximal) :

La valeur initiale moyenne du $Q_{\max}$ durant les études était d'environ 10 ml/s ($Q_{\max}$ normal ≥ 15 ml/s). Après un an et deux ans de traitement, le débit observé dans le groupe sous placebo s'était respectivement amélioré de 0,8 et 0,9 ml/s, et de 1,7 et 2,0 ml/s dans le groupe sous dutastéride. La différence entre les groupes était statistiquement significative du 1^{er} au 24^e mois. L'augmentation du débit urinaire maximal observée au cours des 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue au cours des 2 années supplémentaires d'étude d'extension en ouvert.

Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale :

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

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

Répartition des cheveux :

L'effet du dutastéride sur la répartition des cheveux n'a fait l'objet d'aucune étude formelle au cours du 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 sujets souffrant d'alopecie de type masculin (alopecie androgénétique masculine).

Fonction thyroïdienne :

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans le cadre d'une étude d'un an chez des hommes en bonne santé. Les taux de thyroxine libre ont été stables sous traitement par dutastéride mais les taux de TSH étaient légèrement augmentés (de 0,4 µUI/ml) par rapport au placebo à l'issue d'un traitement d'un an. Toutefois, étant donné que les taux de TSH étaient variables, que les fourchettes médianes de TSH (1,4 – 1,9 µUI/ml) étaient restées dans les limites de la normale (0,5 - 5/6 µUI/ml) et que les taux de thyroxine libres étaient restés stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le dutastéride, les modifications de la TSH n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Dans l'ensemble des études cliniques, aucun signe probant d'altération défavorable de la fonction thyroïdienne par le dutastéride n'a été mis en évidence.

Néoplasie du sein :

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

Deux études épidémiologiques cas-témoins, l'une portant sur une base de données de soins de santé des États-Unis (n=339 cas de cancer du sein et n=6 780 sujets témoins) et l'autre sur une base de données de soins de santé du Royaume-Uni (n=398 cas de cancer du sein et n=3 930 sujets témoins), n'ont pas montré d'augmentation du risque de développement d'un cancer du sein masculin en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 4.4).

Les résultats de la première étude n'ont pas identifié d'association positive pour le cancer du sein masculin (risque relatif pour une utilisation pendant ≥ 1 an avant le diagnostic de cancer du sein, par rapport à une utilisation de < 1 an : 0,70 ; IC à 95 % : 0,34 – 1,45). Dans la deuxième étude, l'odds ratio estimé pour un cancer du sein associé à l'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase par rapport à la non-utilisation était de 1,08 ; IC à 95 % : 0,62 – 1,87).

Un lien de causalité entre la survenue d'un cancer du sein masculin et l'utilisation à long terme de dutastéride n'a pas été établi.

Effets sur la fertilité masculine :

Les effets du dutastéride à 0,5 mg/jour sur les caractéristiques du sperme ont été évalués chez des volontaires en bonne santé 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 traitement. À 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 au moment initial étaient respectivement de 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe sous dutastéride après ajustement pour les modifications par rapport au moment initial dans le groupe placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes sont restées inchangées. Après 24 semaines de suivi, la variation moyenne (en pour cent) du nombre total de spermatozoïdes dans le groupe dutastéride est restée d'une diminution de 23 % par rapport au moment initial. Alors que les valeurs moyennes de tous les paramètres sont restées dans les limites de la normale à tout moment et n'ont pas atteint les critères prédéfinis d'une variation cliniquement significative (30 %), deux sujets du groupe sous dutastéride ont présenté, à la 52^e semaine, une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90 % par rapport au moment initial, avec une récupération partielle à la 24^e semaine de suivi. La possibilité d'une baisse de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Événements indésirables cardiovasculaires :

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

Dans une étude distincte (étude REDUCE) d'une durée de 4 ans, réalisée chez 8 231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et un taux initial de PSA compris entre 2,5 et 10,0 ng/ml pour les hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 et 10,0 ng/ml pour les hommes âgés de plus de 60 ans, on a observé une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets prenant 0,5 mg de dutastéride par jour (30/4 105 ; 0,7 %) que chez les sujets prenant le placebo (16/4 126 ; 0,4 %). Une analyse post-hoc de cette étude a montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets prenant le dutastéride et un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques en concomitance (12/1 152 ; 1,0 %) que chez les sujets prenant le dutastéride seul sans antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques (18/2 953 ; 0,6 %), prenant un placebo et un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques (1/1 399 ; <0,1 %) ou prenant un placebo sans antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques (15/2 727 ; 0,6 %).

Dans une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo ou comparateur actif (n=18 802), ayant évalué les risques de développement d'événements indésirables cardiovasculaires suite à l'utilisation de dutastéride (par rapport aux contrôles), aucune augmentation statistiquement significative constante du risque d'insuffisance cardiaque (RR 1,05 ; IC à 95 % : 0,71 – 1,57), d'infarctus aigu myocarde (RR 1,00 ; IC à 95 % : 0,77 – 1,30) ou d'AVC (RR 1,20 ; IC à 95 % : 0,88 – 1,64) n'a été mise en évidence.

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade

Dans le cadre d'une étude d'une durée de 4 ans (étude REDUCE), visant à comparer le dutastéride à un placebo, réalisée chez 8 231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et un taux initial de PSA compris entre 2,5 et 10,0 ng/ml pour les hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 et 10,0 ng/ml pour les hommes âgés de plus de 60 ans, 6 706 sujets présentaient des données disponibles de biopsie prostatique à l'aiguille (essentiellement exigées par le protocole) pour une analyse visant à déterminer les scores de Gleason. Dans cette étude, un diagnostic de cancer de la prostate a été posé chez 1 517 sujets. La

majorité des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les deux groupes de traitement ont été diagnostiqués comme de bas grade (score de Gleason de 5 à 6 ; 70 %).

Une incidence plus élevée de cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans le groupe traité par dutastéride ($n = 29$; 0,9 %) par rapport au groupe traité par placebo ($n = 19$; 0,6 %) ($p = 0,15$). Lors des années 1-2, le nombre de sujets atteints d'un cancer avec un score de Gleason de 8 à 10 était similaire dans le groupe traité par dutastéride ($n=17$; 0,5 %) et dans le groupe traité par placebo ($n=18$; 0,5 %). Lors des années 3-4, on a diagnostiqué plus de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 dans le groupe traité par dutastéride ($n=12$; 0,5 %) que dans le groupe traité par placebo ($n=1$; $< 0,1$ %) ($p=0,0035$). Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du dutastéride au-delà de 4 ans chez les hommes à risque de cancer de la prostate. Le pourcentage de sujets chez lesquels un cancer avec un score de Gleason 8 à 10 a été diagnostiqué était en concordance entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe traité par dutastéride (0,5 % pour chaque période), tandis que dans le groupe traité par placebo, le pourcentage de sujets chez lesquels un cancer avec un score de Gleason 8 à 10 a été diagnostiqué était plus bas durant les années 3-4 que durant les années 1-2 ($< 0,1$ % contre 0,5 %, respectivement) (voir rubrique 4.4). Il n'y a pas eu de différence au niveau de l'incidence des cancers avec un score de Gleason de 7 à 10 ($p=0,81$).

L'étude de suivi complémentaire de l'étude REDUCE, d'une durée de 2 ans, n'a pas identifié de nouveaux cas de cancers de la prostate présentant un score de Gleason de 8 à 10.

Dans une étude de 4 ans menée sur l'HBP (étude CombAT), sans biopsie exigée par le protocole et où tous les diagnostics de cancers de la prostate s'appuyaient sur des biopsies réalisées pour un motif, les taux de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 étaient de 0,5 % ($n = 8$) pour le dutastéride, de 0,7 % ($n = 11$) pour la tamsulosine et de 0,3 % ($n = 5$) avec l'association de traitement.

Quatre études épidémiologiques différentes, basées sur des populations (deux d'entre elles étant basées sur une population totale de 174 895 personnes, une sur une population de 13 892 personnes, et une sur une population de 38 058 personnes), ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase n'est pas associée à la survenue d'un cancer de la prostate de haut grade, ni à un cancer de la prostate, ni à une mortalité globale.

Le lien entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade n'est pas clair.

Effets sur la fonction sexuelle :

Les effets de l'association dutastéride/tamsulosine sur la fonction sexuelle ont été évalués dans le cadre d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez des hommes sexuellement actifs atteints d'HBP ($n = 243$ sous dutastéride/tamsulosine, $n = 246$ sous placebo). Une réduction (aggravation) plus importante, dans une mesure statistiquement significative ($p<0,001$), du score MSHQ (*Men's Sexual Health Questionnaire*) a été observée à 12 mois dans le groupe sous association. La réduction était principalement liée à une détérioration de l'éjaculation et aux domaines liés à la satisfaction globale, plutôt qu'aux domaines liés à l'érection. Ces effets n'ont pas affecté la perception des participants de l'étude vis-à-vis de l'association dutastéride/tamsulosine qui a obtenu un degré de satisfaction plus élevé dans une mesure statistiquement significative par rapport au placebo tout au long des 12 mois ($p<0,05$). Dans cette étude, les événements indésirables de nature sexuelle se sont produits au cours des 12 mois de traitement et la moitié d'entre eux environ se sont résolus dans les 6 mois après le traitement.

L'association dutastéride/tamsulosine et le dutastéride en monothérapie sont connus pour provoquer des effets indésirables sur la fonction sexuelle (voir rubrique 4.8).

Comme cela a été observé dans d'autres études cliniques, notamment CombAT et REDUCE, l'incidence des événements indésirables liés à la fonction sexuelle diminue au fil de la poursuite du traitement.

Tamsulosine

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal. Elle réduit l'obstruction en relâchant les muscles lisses de la prostate et de l'urètre, améliorant ainsi les symptômes de la phase de miction. Elle améliore également les symptômes de la phase de remplissage dans lesquels l'instabilité vésicale joue un rôle important. Ces effets sur les symptômes de la phase de remplissage et de miction se maintiennent durant le traitement à long terme. La nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'un cathétérisme est significativement retardée.

Les antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques peuvent diminuer la pression artérielle en réduisant la résistance périphérique. Aucune réduction de la pression artérielle cliniquement significative n'a été observée au cours des études portant sur la tamsulosine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La bioéquivalence entre l'association dutastéride-tamsulosine et l'administration concomitante de gélules distinctes de dutastéride et de tamsulosine a été démontrée.

L'étude de bioéquivalence à dose unique a été réalisée à la fois à jeun et non à jeun. Une réduction de 30 % de la $C_{\max}$ a été observée pour la composante tamsulosine de l'association dutastéride-tamsulosine à l'état non à jeun par rapport à l'état à jeun. La prise d'aliments n'a eu aucun effet sur l'ASC de la tamsulosine.

Absorption

Dutastéride

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

Tamsulosine

La tamsulosine est absorbée à partir de l'intestin et est presque totalement biodisponible. La vitesse et le degré d'absorption de la tamsulosine sont réduits lorsque celle-ci est prise dans les 30 minutes après un repas. L'uniformité de l'absorption peut être favorisée par le patient en prenant Dutasteride/Tamsulosine Sandoz systématiquement après le même repas. La tamsulosine présente une exposition plasmatique proportionnelle à la dose.

Après administration d'une dose unique de tamsulosine non à jeun, les concentrations plasmatiques de celle-ci sont maximales après environ 6 heures ; à l'état d'équilibre, atteint au jour 5 d'une administration répétée, la $C_{\max}$ moyenne à l'équilibre observée chez les patients est supérieure d'environ deux tiers à la concentration atteinte après une dose unique. Bien que cette observation ait été réalisée chez des patients âgés, le même résultat serait également attendu chez des patients plus jeunes.

Distribution

Dutastéride

Le dutastéride présente un grand volume de distribution (300 à 500 l) et il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). Après administration 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.

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

Tamsulosine

Chez l'homme, la tamsulosine est liée aux protéines plasmatiques à environ 99 %. Son volume de distribution est faible (environ 0,2 l/kg).

Biotransformation

Dutastéride

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

Suite à une 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 de dutastéride inchangé dans les selles. Le reste est excrété dans les selles sous forme de 4 métabolites majeurs, représentant chacun 39 %, 21 %, 7 % et 7 % du médicament administré et 6 métabolites mineurs (moins de 5 % chacun). Seules des quantités traces de dutastéride inchangé (moins de 0,1 % de la dose administrée) sont retrouvées dans les urines humaines.

Tamsulosine

Il n'y a pas de bioconversion énantiomérique du chlorhydrate de tamsulosine [isomère R(-)] vers l'isomère S(+) chez l'être humain. Le chlorhydrate de tamsulosine est fortement métabolisé par les enzymes du cytochrome P450 dans le foie et moins de 10 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée. Néanmoins, le profil pharmacocinétique des métabolites chez l'être humain n'a pas été établi. Des résultats *in vitro* montrent l'implication des CYP3A4 et CYP2D6 dans le métabolisme de la tamsulosine, ainsi qu'une participation mineure d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes hépatiques responsables de la métabolisation des médicaments peut entraîner une exposition accrue à la tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les métabolites du chlorhydrate de tamsulosine subissent une importante conjugaison en glucuronides ou sulfates avant leur excrétion rénale.

Elimination

Dutastéride

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

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

Tamsulosine

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines, avec environ 9 % d'une dose présents sous forme de substance active inchangée.

Après l'administration par voie intraveineuse ou orale d'une formulation à libération immédiate, la demi-vie d'élimination plasmatique de la tamsulosine varie de 5 à 7 heures. Étant donné la pharmacocinétique contrôlée par la vitesse d'absorption avec les gélules de tamsulosine à libération modifiée, la demi-vie d'élimination apparente de la tamsulosine non à jeun est d'environ 10 heures, et d'environ 13 heures à l'état d'équilibre.

Sujets âgés

Dutastéride

La pharmacocinétique du dutastéride a été évaluée chez 36 sujets en bonne santé 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 âgés de moins de 50 ans. La demi-vie n'était pas statistiquement différente entre le groupe de patients âgé de 50 à 69 ans et le groupe de patients âgés de plus de 70 ans.

Tamsulosine

Une comparaison inter-études de l'exposition globale au chlorhydrate de tamsulosine (ASC) et de sa demi-vie montre que la disposition pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine peut être légèrement prolongée chez les hommes âgés par rapport à des volontaires de sexe masculin jeunes et en bonne santé. La clairance intrinsèque est indépendante de la liaison du chlorhydrate de tamsulosine à l'AAG mais elle diminue avec l'âge, ce qui se traduit par une exposition globale supérieure de 40 % (ASC) chez les sujets âgés de 55 à 75 ans par rapport aux sujets âgés de 20 à 32 ans.

Insuffisance rénale

Dutastéride

Les effets d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'ont pas été étudiés. Toutefois, on retrouve moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre dans les urines humaines ; par conséquent, aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dutastéride n'est attendue chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Tamsulosine

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 6 sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($30 \leq Cl_{Cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) ou modérée à sévère ($10 \leq Cl_{Cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) et chez 6 sujets normaux ($Cl_{Cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Bien qu'une modification de la concentration plasmatique globale de chlorhydrate de tamsulosine ait été observée en raison d'une altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) de chlorhydrate de tamsulosine ainsi que la clairance intrinsèque sont restées relativement constantes. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie du chlorhydrate de tamsulosine n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Toutefois, aucune étude n'a été menée chez des patients présentant une maladie rénale au stade terminal ($Cl_{Cr} < 10$ ml/min/1,73 m²).

Insuffisance hépatique

Dutastéride

Les effets d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'ont pas été étudiés (voir rubrique 4.3). Étant donné que le dutastéride est principalement éliminé par le

métabolisme, une augmentation des taux plasmatiques de dutastéride et un allongement de la demi-vie du dutastéride sont attendus chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tamsulosine

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classification de Child-Pugh : grades A et B) et chez 8 sujets normaux. Bien qu'une modification de la concentration plasmatique globale de chlorhydrate de tamsulosine ait été observée en raison d'une altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) en chlorhydrate de tamsulosine ne varie pas de manière significative, la clairance intrinsèque du chlorhydrate de tamsulosine non lié n'étant que modestement modifiée (32 %). Par conséquent, aucun ajustement de la posologie du chlorhydrate de tamsulosine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Le chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudié chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dutasteride/Tamsulosine Sandoz n'a pas fait l'objet d'études non cliniques. Le dutastéride et le chlorhydrate de tamsulosine ont été largement étudiés de manière individuelle dans des tests de toxicité chez l'animal, et les résultats étaient en concordance avec les actions pharmacologiques connues des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et des antagonistes des alpha₁adrénergiques. Les éléments ci-après reflètent les informations disponibles à propos des composants individuels.

Dutastéride

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

Des études de toxicité sur la reproduction menées chez des rats mâles ont montré une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, une diminution de la sécrétion des glandes génitales accessoires et une baisse des indices de fertilité (liées à l'effet pharmacologique du dutastéride). La signification clinique de ces observations est indéterminée.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, une féminisation des fœtus mâles chez le rat et le lapin a été observée lors de l'administration de dutastéride durant la gestation. Le dutastéride a été retrouvé dans le sang des rats femelles après accouplement avec des mâles traités par dutastéride. Lorsque le dutastéride a été administré à des primates durant la gestation, aucune féminisation des fœtus mâles n'a été observée à des niveaux d'exposition sanguine suffisamment supérieurs à ceux qui pourraient être atteints via le sperme humain. Il est peu probable qu'un fœtus mâle puisse être affecté de manière néfaste par le transfert de dutastéride par le sperme.

Tamsulosine

Les études de toxicité générale et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autres que ceux liés aux propriétés pharmacologiques de la tamsulosine.

Dans le cadre d'études de carcinogénicité chez le rat et la souris, le chlorhydrate de tamsulosine a entraîné une augmentation de l'incidence des modifications prolifératives des glandes mammaires chez les femelles. Ces résultats, probablement médiés par une hyperprolactinémie et uniquement apparus à des doses élevées, ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.

L'administration de doses élevées de chlorhydrate de tamsulosine a entraîné une diminution réversible de la fertilité chez les rats mâles étudiés, peut-être en raison des modifications du contenu du sperme ou de troubles de l'éjaculation. Les effets de la tamsulosine sur le nombre ou la fonction des spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

L'administration de chlorhydrate de tamsulosine à des rates et à des lapines gestantes à une dose supérieure à la dose thérapeutique n'a mis en évidence aucun signe nocif probant pour les fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enveloppe de la gélule :

Hypromellose

Carraghénane (E 407)

Hydroxyde de potassium

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Jaune orangé S (E 110).

Contenu de la gélule molle de dutastéride :

Contenu de de la gélule

Monocaprylocaprate de glycérol

Butylhydroxytoluène (E 321)

Enveloppe de la gélule molle :

Gélatine

Glycérol

Dioxyde de titane (E 171)

Triglycérides, à chaîne moyenne

Lécithine (peut contenir de l'huile de soja) (E 322)

Granulés de tamsulosine :

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), dispersion à 30%

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1)

Stéarate de potassium

Hydroxyde de sodium

Triacétine

Talc

Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Pour les flacons en PEHD, après la première ouverture, ne pas utiliser après 6 semaines pour le conditionnement de 30 gélules ou après 18 semaines pour le conditionnement de 90 gélules.

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

Flacons en Polyéthylène Haute Densité (PEHD), scellés par du papier d'aluminium et des bouchons en polypropylène avec sécurité enfants.

Plaquettes en aluminium/aluminium.

Elles sont disponibles en conditionnements de 7, 30 et 90 gélules, emballées dans des flacons en PEHD ou dans des plaquettes en aluminium/aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

Flacon en PEHD: BE560604
Plaquettes: BE560595

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

Date de première autorisation : 30/04/2020
Date de dernier renouvellement : 09/02/2024

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 11/2025