

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dutasteride Sandoz 0,5 mg capsules molles

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 0,5 mg de dutastéride.

Excipient à effet notoire :

Chaque capsule molle contient lécithine (pouvant contenir de l'huile de soja).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsules de gélatine molles, opaques, de forme oblongue et jaunes, qui contiennent un liquide jaunâtre et gras, sans rien d'imprimé dessus.

Les dimensions des capsules molles sont les suivantes :  $19 \pm 0,8$  mm x  $6,9 \pm 0,4$  mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)  
Réduction du risque de rétention d'urine aiguë (RUA) 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 étudiées dans le cadre des essais cliniques, voir rubrique 5.1.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le dutastéride peut être administré seul ou en association avec la tamsulosine, un alpha-bloquant (0,4 mg) (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

*Adultes (y compris les personnes âgées) :*

La dose recommandée est d'une capsule de dutastéride (0,5 mg), une fois par jour, par voie orale. Même si une amélioration rapide peut être constatée au début du traitement, il peut falloir au moins 6 mois pour obtenir une réponse optimale au traitement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

#### **Populations particulières**

*Insuffisance rénale*

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Aucun ajustement posologique n'est attendu pour les patients souffrant d'une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié ; il convient donc de faire preuve de prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique

légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'utilisation du dutastéride est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### Mode d'administration

Les capsules doivent être avalées entières et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes, étant donné que tout contact avec le contenu de la capsule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée. Les capsules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

### **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, au soja, à la cacahuète ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.1 ;
- les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Toute association de traitement devra être prescrite après une évaluation étroite du rapport bénéfice-risque du fait d'une augmentation possible du risque d'effets indésirables (dont une insuffisance cardiaque) et après avoir envisagé les autres alternatives thérapeutiques, y compris les monothérapies (voir rubrique 4.2).

#### *Effets indésirables cardiovasculaires*

Dans le cadre de deux études cliniques d'une durée 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 sujets prenant le dutastéride en association avec un alpha-bloquant (principalement la tamsulosine) par rapport aux sujets ne prenant pas l'association. Toutefois, l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans ces études était plus faible dans tous les groupes recevant le traitement actif, comparativement au groupe placebo, et d'autres données disponibles au sujet du dutastéride ou des alpha-bloquants ne permettent pas de tirer de conclusion au sujet d'une augmentation des risques cardiovasculaires (voir rubrique 5.1).

#### *Effets sur l'antigène spécifique de prostate (ASP) et dépistage du cancer de la prostate :*

Un toucher rectal ainsi que d'autres examens pour le dépistage du cancer de la prostate doivent être réalisés chez les patients présentant une HBP avant d'instaurer le traitement par dutastéride, puis à intervalles réguliers par la suite.

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

Après 6 mois de traitement par dutastéride, les patients devront se soumettre à un nouveau test de l'APS, qui servira de référence. Il est recommandé de régulièrement contrôler les valeurs de l'APS par la suite. Au cours d'un traitement par dutastéride, toute augmentation confirmée du taux d'APS par rapport à sa valeur la plus basse peut signaler la présence d'un cancer de la prostate (particulièrement un cancer de haut grade) ou bien être due à une non observance du traitement par dutastéride. Cette augmentation doit être évaluée avec attention, même si ces valeurs demeurent dans la normale chez les hommes ne prenant pas d'inhibiteur de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Chez les patients recevant du dutastéride, pour interpréter une valeur d'APS, il convient de rechercher les valeurs antérieures d'APS afin d'effectuer une comparaison.

Le traitement par dutastéride n'interfère pas avec l'utilisation de l'APS comme outil d'aide au diagnostic du cancer de la prostate, après qu'une nouvelle valeur de base a été établie (voir rubrique 5.1).

Les taux sériques d'APS totaux reviennent à leur valeur initiale dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Le rapport APS libre sur APS total reste constant même pendant le traitement par dutastéride. Si le clinicien choisit d'utiliser le pourcentage de PSA libre comme outil de dépistage du

cancer de la prostate chez les hommes traités par dutastéride, aucun ajustement de cette valeur ne semble nécessaire.

#### *Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade*

L'étude REDUCE, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 4 ans, a évalué l'effet du dutastéride 0,5 mg par jour chez des patients courant un risque élevé de cancer prostatique (incluant des hommes âgés de 50 à 75 ans, ayant des taux de PSA de 2,5 à 10 ng/ml et une biopsie prostatique négative 6 mois avant l'enrôlement dans l'étude) par rapport à un placebo. Les résultats de cette étude ont révélé une incidence plus élevée de cancers prostatiques ayant un score de Gleason de 8-10 chez les hommes traités par dutastéride (n=29, 0,9 %), comparativement au placebo (n=19, 0,6 %). La relation entre le dutastéride et les cancers prostatiques ayant un score de Gleason de 8-10 n'est pas claire. Dès lors, il convient d'évaluer régulièrement le risque de cancer de la prostate chez les hommes prenant dutastéride (voir rubrique 5.1).

#### *Capsules endommagées :*

Le dutastéride est absorbé par la peau ; par conséquent, les femmes, les enfants et les adolescents doivent éviter tout contact avec les 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 souffrant de troubles hépatiques. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration du dutastéride chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.3 et 5.2).

#### *Cancer du sein*

Un cancer du sein a été rapporté chez les hommes prenant du dutastéride dans le cadre d'essais cliniques (voir rubrique 5.1) et suite à la commercialisation du produit. Toutefois, les études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de développement d'un cancer du sein chez l'homme, en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter rapidement tout changement au niveau de leur tissu mammaire comme par exemple l'apparition d'une grosseur ou la survenue d'un écoulement au niveau du mamelon.

Dutasteride Sandoz contient de la lécithine de soja

Ce médicament contient de la lécithine, dérivée de l'huile de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, n'utilisez pas ce médicament (voir rubrique 4.3).

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

Pour des informations concernant la diminution des taux sériques d'APS pendant le traitement par dutastéride et des conseils concernant le dépistage du cancer de la prostate, veuillez consulter la rubrique 4.4.

#### *Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dutastéride*

##### *Utilisation 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 les CYP3A4 et CYP3A5. Aucune étude officielle d'interaction n'a été réalisée avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Toutefois, dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques du dutastéride étaient en moyenne de 1,6 à 1,8 fois plus importantes chez un petit nombre de patients traités de manière concomitante, respectivement par vérapamil ou diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la glycoprotéine P), que chez les autres patients.

L'association à long terme du dutastéride avec de puissants inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 (ex. : le ritonavir, l'indinavir, la néfazodone, l'itraconazole, le kétoconazole administrés par voie orale) peut augmenter les concentrations sériques du dutastéride. Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable. Cependant, une

diminution de la fréquence d'administration du dutastéride peut être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables. Il convient de noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut être encore augmentée, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent être 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 pas modifié la pharmacocinétique du dutastéride.

#### *Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments*

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

Dans une petite étude (n = 24) d'une durée 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. Il n'y a également pas eu de signe indiquant une interaction pharmacodynamique dans cette étude.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Le dutastéride est contre-indiqué chez les femmes.

### *Fertilité*

Il a été rapporté 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 sains (voir rubrique 5.1). L'éventualité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

### *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 sujets recevant une dose de 0,5 mg par jour de dutastéride. On ignore si un fœtus de sexe masculin est affecté lorsque sa mère est exposée au dutastéride contenu dans le sperme d'un patient traité (le risque étant plus grand pendant les 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, il est recommandé que le patient utilise un préservatif si sa partenaire est, ou peut-être, potentiellement enceinte.

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

### *Allaitement*

On ne sait pas si le dutastéride est excrété dans le lait maternel chez la femme.

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

Compte tenu des propriétés pharmacodynamiques du dutastéride, le traitement par le dutastéride n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### **LE DUTASTERIDE EN MONOTHERAPIE**

Environ 19 % des 2 167 patients qui ont reçu du dutastéride dans les essais de phase III contre placebo, menés sur 2 ans, ont développé des effets indésirables durant la première année de traitement. La majorité des événements étaient légers à modérés et concernaient le système reproducteur. Aucune modification du profil de tolérance n'est apparue au cours de l'extension en ouvert sur 2 ans supplémentaires des études cliniques.

Le tableau suivant montre les effets indésirables issus des études cliniques contrôlées et de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit. Les effets indésirables listés, rapportés au cours des essais 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 traités par dutastéride que chez les patients sous placebo pendant la première année de traitement. L'incidence des effets indésirables rapportés après la mise sur le marché du produit n'est pas connue car elle correspond à un taux estimé issu des notifications spontanées plutôt qu'à une incidence réelle.

Très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rares ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organe	Effets indésirables	Incidence de l'effet indésirable rapporté au cours des essais cliniques	
		Incidence pendant la première année de traitement (n = 2 167)	Incidence pendant la deuxième année de traitement (n = 1 744)
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance*	6,0 %	1,7 %
	Altération (baisse) de la libido*	3,7 %	0,6 %
	Troubles de l'éjaculation*^	1,8 %	0,5 %
	Affections du sein <sup>+</sup>	1,3 %	1,3 %
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques dont éruptions cutanées, prurit, urticaire, œdème localisé et angio-œdème	Incidence de l'effet indésirable rapporté après sa commercialisation	
		Fréquence indéterminée	
Affections psychiatriques	Dépression	Fréquence indéterminée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement perte des poils), hypertrichose	Peu fréquents	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs testiculaires et gonflement des testicules	Fréquence indéterminée	

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

<sup>+</sup>Y compris une sensibilité et un gonflement des seins.

<sup>^</sup>Incluant diminution du volume séminal.

DUTASTERIDE EN ASSOCIATION AVEC LA TAMSULOSINE (ALPHA-BLOQUANT)

Les données issues de l'étude CombAT, réalisée sur 4 ans, comparant le dutastéride 0,5 mg en monothérapie (n = 1 623), la tamsulosine 0,4 mg en monothérapie (n = 1 611) administrés une fois par jour et 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, 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 des effets indésirables dans le groupe traité par l'association de traitement durant 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.

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

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Incidence au cours de la phase de traitement			
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
Classe de systèmes d'organes	Association <sup>a</sup> (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	Sensations vertigineuses				
	Association <sup>a</sup>	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 (terme composite <sup>b</sup> )				
	Association <sup>a</sup>	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,	Impuissance <sup>c</sup>				
	Association <sup>a</sup>	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 %
	Altération (baisse) de la libido <sup>c</sup>				
	Association <sup>a</sup>	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 <sup>c^</sup>				
	Association <sup>a</sup>	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 <sup>d</sup>				
	Association <sup>a</sup>	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 %

<sup>a</sup> Association = dutastéride 0,5 mg, une fois par jour + tamsulosine 0,4 mg, une fois par jour

<sup>b</sup>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.

<sup>c</sup>Ces événements indésirables sexuels sont associés au traitement par dutastéride (y compris en monothérapie et en association avec la tamsulosine). Ces événements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

<sup>d</sup>Y compris une sensibilité et un gonflement des seins.

<sup>e</sup> Incluant diminution du volume sérial.

## AUTRES DONNEES

Une incidence plus élevée des cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans l'étude REDUCE chez les hommes traités par dutastéride en comparaison à ceux sous placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1). 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 le cadre des essais cliniques et suite à la commercialisation du produit : cancer du sein chez l'homme (voir rubrique 4.4).

### Déclaration d'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, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## 4.9 Surdosage

Lors des études avec dutastéride effectuées auprès de volontaires sains, des doses journalières uniques de dutastéride allant jusqu'à 40 mg/jour (80 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans problème significatif de tolérance. Dans les études cliniques, des doses journalières de 5 mg ont été administrées aux sujets pendant 6 mois sans autres effets indésirables que ceux observés aux doses thérapeutiques de 0,5 mg. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le dutastéride ; par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être administré.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments urologiques ; inhibiteurs de la 5-alpha-testostérone-réductase

Code ATC : G04C B02

Le dutastéride diminue 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 5-alpha-DHT.

### LE DUTASTERIDE EN MONOTHERAPIE

*Effets sur la DHT/testostérone :*

L'effet de prises journalières de dutastéride sur la réduction de la DHT est dose-dépendant ; ceci est

observé en 1 à 2 semaines (respectivement 85 % et 90 % de réduction).

Chez les patients atteints d'une HBP et recevant un traitement par dutastéride à 0,5 mg/jour, la réduction médiane des concentrations sériques de DHT est de 94 % à 1 an et de 93 % à 2 ans. L'augmentation médiane des concentrations sériques de testostérone est quant à elle de 19 % à 1 et 2 ans.

#### *Effet sur le volume de la prostate :*

Des réductions significatives du volume de la prostate ont été observées dès 1 mois après la mise en route du traitement et cette réduction s'est poursuivie jusqu'au 24<sup>e</sup> mois ( $p < 0,001$ ). Le dutastéride a entraîné une réduction moyenne du volume total de la prostate de 23,6 % au 12<sup>e</sup> mois (d'une valeur initiale de 54,9 ml à 42,1 ml), comparé à une réduction moyenne de 0,5 % dans le groupe traité par placebo (de 54,0 ml à 53,7 ml). Des réductions significatives ( $p < 0,001$ ) du volume de la zone transitionnelle prostatique se sont produites dès le premier mois et jusqu'au 24<sup>e</sup> mois avec une réduction moyenne du volume de la zone transitionnelle prostatique de 17,8 % dans le groupe traité par dutastéride (d'une valeur initiale de 26,8 ml à 21,4 ml), comparé à une augmentation moyenne de 7,9 % dans le groupe traité par placebo (de 26,8 ml à 27,5 ml) au 12<sup>e</sup> mois. La réduction du volume de la prostate observée pendant le traitement en double aveugle sur les 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires. La réduction de la taille de la prostate s'accompagne d'une amélioration des symptômes et d'une réduction du risque de rétention d'urine aiguë et de la chirurgie en rapport avec l'HBP.

*Efficacité et sécurité clinique* Le traitement par dutastéride 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4 325 hommes présentant des symptômes d'HBP modérés à sévères qui avaient des prostates > 30 ml et un taux sérique d'APS compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans trois principales études multicentriques internationales visant à évaluer l'efficacité du traitement contre placebo, qui ont été menées sur 2 ans en double aveugle. Les études ont été poursuivies dans le cadre d'une phase d'extension en ouvert allant jusqu'à 4 ans, tous les patients ont été mis sous dutastéride à la même dose de 0,5 mg. 37 % des patients initialement randomisés dans le groupe traité par placebo et 40 % des patients randomisés dans le groupe traité par dutastéride sont restés dans l'étude à 4 ans. La majorité (71 %) des 2 340 sujets de la phase d'extension en ouvert a poursuivi le traitement pendant les 2 années supplémentaires de traitement en ouvert.

Les paramètres cliniques les plus importants en termes d'efficacité clinique étaient le questionnaire AUA-SI (*American Urological Association Symptom Index*), le débit urinaire maximum ( $Q_{max}$ ) et l'incidence de rétention d'urine aiguë et de chirurgie en rapport avec l'HBP.

L'AUA-SI est un questionnaire à sept points portant sur les symptômes associés à l'HBP, dont le score maximal est de 35. A l'inclusion, le score moyen des patients était d'environ 17. Après six mois, un et deux ans de traitement, le groupe traité par placebo présentait une amélioration moyenne respectivement de 2,5, 2,5 et 2,3 points, alors que le groupe traité par dutastéride présentait une amélioration respectivement de 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement considérables. L'amélioration du résultat au questionnaire AUA-SI, observée pendant le traitement en double aveugle sur les 2 premières années, s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

#### *$Q_{max}$ (débit urinaire maximal) :*

La valeur de base moyenne du  $Q_{max}$  lors des études était d'environ 10 ml/s ( $Q_{max}$  normal  $\geq 15$  ml/s). Après une et deux années de traitement, le débit au sein du groupe traité par placebo avait augmenté respectivement de 0,8 et 0,9 ml/s, et respectivement de 1,7 et 2,0 ml/s dans le groupe traité par dutastéride. La différence entre les groupes était statistiquement considérable entre le 1<sup>er</sup> et le 24<sup>e</sup> mois. L'augmentation du débit urinaire maximal observée pendant le traitement en double aveugle sur les 2 premières années, s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

#### *Rétention d'urine aiguë et intervention chirurgicale*

Après deux ans de traitement, l'incidence de la rétention d'urine aiguë était de 4,2 % au sein du

groupe traité par placebo, par rapport à 1,8 % au sein du groupe traité dutastéride (diminution 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 rétention aiguë d'urine.

L'incidence de la chirurgie liée à l'HBP après deux ans de traitement est de 4,1 % dans le groupe traité par placebo et de 2,2 % dans le groupe traité par dutastéride (diminution 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.

#### *Distribution des cheveux*

L'effet du dutastéride sur la distribution des cheveux n'a pas été officiellement étudié pendant le programme d'études de phase III. Cependant, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase peuvent réduire la perte des cheveux et peuvent induire la repousse des cheveux chez les sujets avec une alopecie 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 µUI/ml) par rapport au placebo à l'issue d'une année de traitement. Cependant, comme les taux de TSH ont été variables, les écarts médians de TSH (1,4 – 1,9 µUI/ml) sont restés dans les limites de la normale (0,5 – 5/6 µUI/ml), les taux de thyroxine libre ont été stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le dutastéride ; les changements sur la TSH n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Dans toutes les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'altération de la fonction thyroïdienne par le dutastéride.

#### *Cancer du sein*

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

Deux études épidémiologiques cas-témoins, l'une portant sur une base de données américaine (n=339 cas de cancer du sein et n=6780 sujets témoins) et l'autre sur une base de données britannique (n=398 cas de cancer du sein et n=3930 sujets témoins) n'ont pas montré d'augmentation du risque de développement d'un cancer du sein chez l'homme en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 4.4). Les résultats de la première étude n'ont pas permis d'identifier d'association positive avec le cancer du sein masculin (risque relatif en cas d'utilisation pendant  $\geq 1$  an avant le diagnostic de cancer du sein, par rapport à  $< 1$  an d'utilisation : 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, atteignait 1,08 : IC à 95 % 0,62 – 1,87).

L'existence d'une relation causale entre la survenue du cancer du sein chez l'homme et une utilisation à long terme du dutastéride n'a pas été établie.

#### *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 la 52<sup>e</sup> semaine, les pourcentages moyens de réduction par rapport aux valeurs initiales, du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes, étaient respectivement de 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe dutastéride par rapport au groupe placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes ont été inchangées. Après 24 semaines of suivi, il a été observé que le pourcentage moyen de réduction du nombre total de spermatozoïdes, au sein du groupe traité par dutastéride, était 23 % inférieur qu'au départ. Alors que les valeurs moyennes de tous les

paramètres étudiés restaient dans les valeurs normales à tout moment et n'atteignaient pas les critères prédéfinis d'un changement cliniquement significatif (30 %), deux sujets du groupe traité par dutastéride ont présenté, à la 52<sup>e</sup> semaine, une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90 % par rapport à la valeur initiale, avec une récupération partielle à la 24<sup>e</sup> semaine de suivi. L'éventualité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

#### DUTASTERIDE EN ASSOCIATION AVEC LA TAMSULOSINE (ALPHA-BLOQUANT)

Les traitements par dutastéride 0,5 mg/jour (n = 1 623), tamsulosine 0,4 mg/jour (n = 1 611) ou l'association dutastéride 0,5 mg + tamsulosine 0,4 mg (n = 1 610) ont été évalués chez des hommes présentant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique  $\geq$  30 ml et un taux d'APS compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans une étude multicentrique, multinationale, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles (l'étude CombAT). Environ 53 % des sujets avaient déjà été traités par un inhibiteur de la 5-alpha-réductase ou par un alpha-bloquant. Le critère principal d'efficacité pendant les deux premières années de traitement était la modification du score international des symptômes de la prostate (IPSS), un outil à 8 points issu du questionnaire AUA-SI, avec une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les critères secondaires d'efficacité au bout de la 2<sup>e</sup> année de traitement comprenaient le débit urinaire maximal ( $Q_{max}$ ) et le volume de la prostate.

Le score IPSS était significatif au 3<sup>e</sup> mois avec l'association, en comparaison au dutastéride seul et au 9<sup>e</sup> mois en comparaison à la tamsulosine. Le  $Q_{max}$  était significatif au 6<sup>e</sup> mois avec l'association, en comparaison au dutastéride et à la tamsulosine.

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

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (critère composite comprenant ce qui suit : la détérioration de l'IPSS  $\geq$  4 points, la survenue d'une RUA liée à l'HBP, l'incontinence, l'infection urinaire et l'insuffisance rénale), le changement du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximal ( $Q_{max}$ ) et le volume de la prostate. Les résultats du traitement après 4 ans sont présentés ci-dessous :

Paramètre	Moment de l'évaluation	Association	Dutastéride	Tamsulosine
RUA ou chirurgie liée à l'HBP (%)	Incidence au 48 <sup>e</sup> mois	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Progression clinique (%)	Mois 48	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>
IPSS (unités)	[Valeur de référence] 48 <sup>e</sup> mois (écart par rapport au niveau de référence)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/s)	[Valeur de référence] 48 <sup>e</sup> mois (écart par rapport au niveau de référence)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Volume de la prostate (ml)	[Valeur de référence] 48 <sup>e</sup> mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Volume de la zone transitionnelle prostatique (ml)#	[Valeur de référence] 48 <sup>e</sup> mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH Index impact (BII) (unités)	[Valeur de référence] 48 <sup>e</sup> mois (écart par rapport au niveau de référence)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS question 8 : qualité de vie dans l'HBP (unités)	[Valeur de référence] 48 <sup>e</sup> mois (écart par rapport au niveau de référence)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Les valeurs de référence sont des valeurs moyennes et les variations par rapport au niveau de référence sont des variations ajustées à la moyenne.

\* La progression clinique a été définie comme un critère composite comprenant ce qui suit : la détérioration de l'IPSS  $\geq$  4 points, la survenue d'une RUA liée à l'HBP, l'incontinence, l'infection urinaire et l'insuffisance rénale.

# Mesurés sur des sites sélectionnés (13 % des patients randomisés)

a. Association significative ( $p < 0,001$ ) par rapport à la tamsulosine au 48<sup>e</sup> mois

b. Association significative ( $p < 0,001$ ) par rapport au dutastéride au 48<sup>e</sup> mois

#### EFFETS INDESIRABLES 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 soumis à une monothérapie : dutastéride (4/1 623, 0,2 %) ou tamsulosine (10/1 611, 0,6 %).

Dans une autre étude (étude REDUCE), d'une durée de 4 ans, réalisée chez 8 231 hommes âgés entre 50 et 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de référence de l'APS comprise entre 2,5 et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés entre 50 et 60 ans, ou entre 3 et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans, les résultats ont montré 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 réalisée a posteriori de cette étude a montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets recevant du dutastéride en association avec un alpha-bloquant (12/1 152, 1,0 %) que chez les sujets recevant le dutastéride (18/2 953, 0,6 %), ou un alpha-

bloquant (1/1 399, < 0,1 %), ou un placebo (15/2 727, 0,6 %) en monothérapie (voir rubrique 4.4).

Dans une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées, contrôlées par placebo ou par comparateur actif (n=18 802), ayant évalué les risques de développer des effets indésirables cardiovasculaires suite à l'utilisation dutastéride (par rapport aux contrôles), on n'a pas noté d'augmentation répétée, statistiquement significative, du risque d'insuffisance cardiaque (RR 1,05 ; IC à 95 % 0,71 – 1,57), d'infarctus myocardique aigu (RR 1,00 ; IC à 95 % 0,77 – 1,30) ou d'AVC (RR 1,20 ; IC à 95 % 0,88 – 1,64).

### **Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade**

Dans une étude visant à comparer le dutastéride à un placebo (étude REDUCE), d'une durée de 4 ans, réalisée chez 8 231 hommes âgés entre 50 et 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de référence de l'APS comprise entre 2,5 et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés entre 50 et 60 ans, ou entre 3 et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans, 6 706 sujets ont eu des données disponibles grâce à une biopsie à l'aiguille de la prostate (principalement prévues par le protocole) pour déterminer les scores de Gleason. Dans l'étude, un diagnostic de cancer de la prostate a été effectué chez 1 517 sujets. La majorité des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les 2 groupes de traitement étaient considérés comme de bas grade (Gleason 5 et 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 %) en comparaison au groupe traité par placebo (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Après une année et deux années de traitement, le nombre de sujets avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était identique dans le groupe traité par dutastéride (n = 17, 0,5 %) et le groupe traité par placebo (n = 18, 0,5 %). Après trois et quatre années de traitement, le nombre de sujets avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe traité par dutastéride (n = 12, 0,5 %), que dans le groupe traité par placebo (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Chez les hommes présentant un risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet du dutastéride au-delà de 4 ans de traitement. Le pourcentage de sujets diagnostiqués avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était cohérent entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe traité par dutastéride (0,5 % à chaque période), tandis que dans le groupe traité par placebo, le pourcentage de sujets diagnostiqués avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était inférieur pendant les années 3-4 que dans les années 1-2 (< 0,1 % contre 0,5 %, respectivement) (voir rubrique 4.4). Il n'y a eu aucune différence dans l'incidence des cancers avec un score de Gleason de 7 à 10 (p = 0,81).

L'étude de suivi additionnelle de l'étude REDUCE, d'une durée de 2 ans, n'a pas identifié de nouveaux cas de cancers prostatiques ayant un score de Gleason de 8-10.

Dans une étude sur 4 ans réalisée sur l'HBP (étude CombAT), sans biopsie initialement prévue par le protocole et où tous les diagnostics de cancers de la prostate ont été établis sur des biopsies « pour cause », les taux de cancers avec un score de Gleason de 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 de traitement.

Quatre études épidémiologiques différentes, basées sur la population (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 de cancer prostatique de haut grade, ni de mortalité liée à un cancer prostatique, ni de mortalité globale.

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

#### *Effets sur la fonction sexuelle :*

Les effets de l'association à dose fixe de dutastéride/tamsulosine sur la fonction sexuelle ont été évalués dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, parmi des hommes sexuellement

actifs atteints d'HBP (n=243 sous association dutastéride/tamsulosine, n=246 sous placebo). Une réduction (aggravation) plus importante, dans une mesure statistiquement significative ( $p < 0,001$ ), du score Men's Sexual Health Questionnaire (MSHQ) a été observée à 12 mois dans le groupe sous association. La réduction était principalement associée à une détérioration de l'éjaculation et aux domaines liés à la satisfaction globale, plutôt qu'aux domaines liés à l'érection. Les effets n'ont pas eu d'impact sur l'avis des participants de l'étude concernant l'association qui a obtenu un degré de satisfaction plus élevé, dans une mesure statistiquement significative, tout au long de l'étude par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ). Dans cette étude, les effets indésirables de nature sexuelle se sont produits pendant les 12 mois de traitement et la moitié d'entre eux environ s'est résolue dans les 6 mois après la fin du traitement. L'association dutastéride/tamsulosine et le dutastéride en monothérapie sont connus pour provoquer des effets indésirables de nature sexuelle (voir rubrique 4.8).

Comme cela a été observé dans d'autres études cliniques, y compris CombAT et REDUCE, l'incidence d'effets indésirables associés à la fonction sexuelle diminue au fil de la poursuite du traitement.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

### *Absorption*

Suite à l'administration orale d'une dose unique de 0,5 mg de dutastéride, la concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 60 %. La biodisponibilité du dutastéride n'est pas affectée par la consommation d'aliments.

### *Distribution*

Le dutastéride a un important volume de distribution (300 à 500 l), et il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). Suite à 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.

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

### *Biotransformation*

Le dutastéride est fortement 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 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 est excrété sous forme inchangée dans les selles. Le reste est excrété dans les selles sous forme de quatre métabolites majeurs représentant chacun 39 %, 21 %, 7 % et 7 % de la dose administrée et six métabolites mineurs (moins de 5 % chacun). Le dutastéride est seulement retrouvé à l'état de traces (moins de 0,1 % de la dose administrée) dans les urines.

### *Élimination*

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.

A des concentrations sériques basses (moins de 3 ng/ml), le dutastéride est éliminé rapidement par les deux voies d'élimination parallèles – concentration dépendante et 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 par jour, la voie d'élimination lente, linéaire est prépondérante et la demi-vie d'élimination est d'environ 3 à 5 semaines.

### *Personnes âgées*

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

### *Insuffisance rénale*

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Toutefois, moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre est retrouvée dans les urines des hommes, donc 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 sur la pharmacocinétique du dutastéride, chez les insuffisants hépatiques, n'a pas été étudié (voir rubrique 4.3). Comme le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques du dutastéride et un allongement de la demi-vie du dutastéride sont attendus chez les insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études actuelles sur la toxicité générale, la génotoxicité et la carcinogénicité n'ont montré aucun risque particulier chez l'homme.

Des études portant sur la toxicité sur la reproduction 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 baisse des indices de fertilité (liée à l'effet pharmacologique du dutastéride). La pertinence clinique de ces conclusions est inconnue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, une féminisation des fœtus mâles chez les rats et les lapins a été observée lors de l'administration du dutastéride au cours de la gestation. Le dutastéride a été retrouvé dans le sang de rats femelles après accouplement avec des mâles traités. 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 qui pourraient être atteints via le sperme humain. Il est peu probable qu'un fœtus mâle puisse être affecté par le passage du dutastéride dans le sperme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Contenu de la capsule :*

Butylhydroxytoluène (E 321)  
Monocaprylocaprate de glycérol (type I)

#### *Enveloppe de la capsule :*

Gélatine  
Glycérol  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

#### *Autres composants :*

Triglycérides à chaînes moyennes  
Lécithine (pouvant contenir de l'huile de soja) (E 322)

Eau purifiée

## **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.  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les capsules molles sont conditionnées en plaquettes blanches, opaques, PVC/PVDC/Aluminium et conditionnées en boîtes.

Présentations:

10, 30, 60, 90 capsules molles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le dutastéride est absorbé par la peau ; par conséquent, il convient d'éviter tout contact avec les capsules endommagées. 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 MARCHE**

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

BE503440

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

Date de première renouvellement : 07/2016

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 12/2020