

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une association thérapeutique doit être prescrite après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque du fait d'une augmentation possible d'effets indésirables (incluant l'insuffisance cardiaque) et ceci après avoir envisagé les autres alternatives, y compris les monothérapies (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

Dans 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 l'association AVODART et un alpha-bloquant, principalement la tamsulosine, en comparaison aux sujets ne prenant pas l'association. Dans ces 2 études, l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été faible ($\leq 1\%$) et variable entre les études (voir rubrique 5.1).

Effets sur l'antigène spécifique de prostate (PSA) et la détection du cancer de la prostate

Un toucher rectal ainsi que d'autres examens pour le dépistage du cancer de la prostate doivent être effectués, chez les patients, avant de commencer tout traitement par AVODART et périodiquement par la suite.

Le taux sérique d'Antigène Spécifique de la Prostate (PSA) est un examen important dans le dépistage du cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement, AVODART entraîne une diminution des taux sériques moyens de PSA d'environ 50 %.

Un nouveau dosage de référence du PSA doit être effectué après 6 mois de traitement chez les patients recevant AVODART. Il est recommandé par la suite de surveiller régulièrement les valeurs de PSA. Au cours d'un traitement par AVODART, toute augmentation confirmée du taux de PSA 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 être due à une non observance du traitement par AVODART.

Cette augmentation doit être interprétée avec attention, même si ces valeurs restent dans la normale pour des hommes ne prenant pas un inhibiteur de la 5 α -réductase (voir rubrique 5.1).

Chez un patient recevant AVODART, pour interpréter une valeur de PSA, il faut rechercher les valeurs antérieures de PSA afin d'effectuer une comparaison.

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

Le taux sérique de PSA total revient à son niveau de base dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre sur PSA total reste constant même pendant le traitement par AVODART. 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 AVODART, aucun ajustement de cette valeur n'apparaît nécessaire.

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

Chez des hommes à risque accru de cancer de la prostate, les résultats d'une étude clinique (Etude REDUCE) ont montré une incidence plus élevée de cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 chez les hommes traités par dutastéride en comparaison à ceux prenant un placebo. La relation entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade n'est pas clairement établie. Les hommes traités par AVODART doivent faire l'objet d'une évaluation régulière de leur risque de cancer de la prostate, incluant un test PSA (voir rubrique 5.1).

Capsules endommagées

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

Insuffisance hépatique

Le dutastéride n'a pas été étudié chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration du dutastéride chez un patient présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Cancer du sein

Des cas de cancer du sein ont été rapportés chez des hommes traités avec dutastéride dans le cadre des essais cliniques (voir rubrique 5.1) et après sa commercialisation. Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter immédiatement 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. A ce jour, la relation entre la survenue du cancer du sein chez l'homme et une utilisation à long terme du dutastéride n'est pas clairement établie.

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

Non modifié

4.6. Grossesse et allaitement

AVODART est contre-indiqué chez la femme.

Fécondité

Le dutastéride peut modifier les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes) chez l'homme sain (voir rubrique 5.1). La possibilité 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 d'AVODART.

On ne sait pas si un fœtus mâle 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 les informations sur les données précliniques, voir Rubrique 5.3.

Allaitement

Le passage du dutastéride dans le lait maternel n'est pas connu.

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

AVODART EN MONOTHERAPIE

Environ 19 % des 2167 patients, qui ont reçu du dutastéride dans les essais contrôlés de phase III versus placebo sur 2 ans, ont développé des effets indésirables durant la première année de traitement. La majorité des effets 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 décrit les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés et après commercialisation.

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 commercialisation est inconnue car elle correspond à un taux estimé issu des notifications spontanées plutôt qu'à une incidence réelle.

Système organe	Effets indésirables	Incidence des effets indésirables rapportés après commercialisation	
Affections du système immunitaire	Manifestations allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdème.	Inconnue	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement une perte des poils), hypertrichose	Peu fréquente	
		Incidence des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques	
		Incidence pendant la première année de traitement (n= 2167)	Incidence pendant la deuxième année de traitement (n= 1744)
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	6,0 %	1,7%
	Modification (diminution) de la libido	3,7 %	0,6%
	Troubles de l'éjaculation	1,8 %	0,5%
	Affections du sein (incluant gonflement et/ou tension mammaire)	1,3 %	1,3%

AVODART EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE

Les données issues de l'étude CombAT sur 4 ans, comparant le dutastéride 0,5 mg seul (n=1 623), la tamsulosine 0,4 mg seule (n=1 611) administrés une fois par jour et en association (n=1610) 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 association 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 :

Système classe organe	Effets indésirables	Incidence pendant la période de traitement			
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
	Association ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutastéride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	Tamsulosine	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses				
	Association ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutastéride	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
	Tamsulosine	1,3%	0,4%	<0,1%	0%
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque (terme composite ^b)				
	Association ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutastéride	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
	Tamsulosine	0,1%	<0,1%	0,4%	0,2%
Affections des organes de reproduction et du sein, Affections psychiatriques, Investigations	Impuissance				
	Association ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutastéride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	Tamsulosine	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Modification (diminution) de la libido				
	Association ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutastéride	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	Tamsulosine	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%
	Troubles de l'éjaculation				
	Association ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutastéride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	Tamsulosine	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Affections du sein ^c				
	Association ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutastéride	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	Tamsulosine	0,8%	0,4%	0,2%	0%

a Association = dutastéride 0,5 mg une fois par jour et tamsulosine 0,4 mg une fois par jour.

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

c Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.

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 les essais cliniques et en post commercialisation : cancer du sein chez l'homme (voir rubrique 4.4).

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA -TESTOSTERONE REDUCTASE.

Code ATC : G04CB02

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 DHT.

AVODART EN MONOTHERAPIE

Effets sur DHT/Testostérone

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

Chez les patients atteints d'HBP traités par le 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, et l'augmentation médiane des concentrations sériques de testostérone est de 19 % à 1 et 2 ans.

Effets sur le volume prostatique

Une réduction significative du volume prostatique a été décelée dès 1 mois après la mise en route du traitement et cette réduction s'est poursuivie jusqu'au 24^{ème} mois ($p < 0,001$). AVODART a entraîné une réduction moyenne du volume prostatique total de 23,6 % au 12^{ème} mois (d'une valeur de base de 54,9 ml à 42,1 ml), comparé à une réduction moyenne de 0,5 % dans le groupe 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^{ème} mois avec une réduction moyenne de volume de la zone transitionnelle prostatique de 17,8 % dans le groupe AVODART (de 26,8 ml en valeur de base à 21,4 ml), comparé à une augmentation moyenne de 7,9 % dans le groupe placebo (de 26,8 ml à 27,5 ml) au 12^{ème} mois. La réduction du volume prostatique 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 du volume prostatique s'accompagne de l'amélioration des symptômes et de la réduction du risque de rétention aiguë d'urine et de la chirurgie en rapport avec l'HBP.

ETUDES CLINIQUES

Le traitement par AVODART 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4325 sujets masculins avec des symptômes d'HBP modérés à sévères qui avaient des prostatites ≥ 30 ml et un taux sérique de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/mL dans 3 principales études multicentriques internationales d'efficacité menées sur 2 ans en double aveugle et contrôlées *versus* placebo. Les études ont été poursuivies en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients ont été mis sous dutastéride à la même dose de 0,5 mg. Trente sept pour cent des patients initialement randomisés dans le groupe placebo, et 40% des patients randomisés dans le groupe dutastéride sont restés dans l'étude à 4 ans. La majorité (71%) des 2 340 patients de l'extension en ouvert a poursuivi le traitement pendant les 2 années supplémentaires.

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

L'AUA-SI est un questionnaire de sept items sur les symptômes liés à l'HBP dont le score maximal est de 35.

Au début des études, les patients avaient un score moyen d'environ 17. Après 6 mois, 1 et 2 ans de traitement, le groupe placebo avait une amélioration moyenne respectivement de 2,5, 2,5 et 2,3 points, alors que le groupe AVODART avait une amélioration respectivement de 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration de l'AUA-SI observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Q_{max} (débit urinaire maximum)

La valeur de base moyenne du Q_{max} lors des études était d'environ 10 mL/sec (Q_{max} normal ≥ 15 mL/sec). Après 1 et 2 ans de traitement, le débit urinaire dans le groupe placebo avait augmenté respectivement de 0,8 mL/sec et 0,9 mL/sec, et respectivement de 1,7 mL/sec et 2,0 mL/sec dans le groupe AVODART. La différence était statistiquement significative entre les 2 groupes du 1^{er} au 24^{ème} mois. L'augmentation du débit urinaire maximum observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale

Après 2 ans de traitement, l'incidence de la rétention aiguë d'urine est de 4,2 % dans le groupe placebo et de 1,8 % dans le groupe AVODART (diminution du risque de 57 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 42 patients (IC95 % [30 - 73]) doivent être traités pendant 2 ans pour éviter un cas de rétention aiguë d'urine.

L'incidence de la chirurgie liée à l'HBP après 2 ans de traitement est de 4,1 % dans le groupe placebo et de 2,2 % dans le groupe AVODART (diminution du risque de 48 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 51 patients (IC95 % [33 - 109]) doivent être traités pendant 2 ans pour éviter une intervention chirurgicale.

Distribution des cheveux

L'effet du dutastéride sur la distribution des cheveux n'a pas été formellement étudié pendant le programme 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 alopécie de type masculin (alopécie androgénique masculine).

Fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans une étude sur un an chez le volontaire sain. Les taux de thyroxine libre ont été stables sous traitement par dutastéride, mais les taux de TSH ont légèrement augmenté (de 0,4 MCIU/ml) comparés au placebo à l'issue de l'année de traitement. Cependant, comme les taux de TSH ont été variables, les écarts médians de TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) sont restés dans les limites de la normale (0,5 - 5/6 MCIU/ml), les taux de thyroxine libre ont été stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le 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 de 3374 patient-années, ainsi que dans la phase d'extension de 2 ans en ouvert, il y a eu 2 cas de cancer du sein chez les patients traités par dutastéride et 1 cas chez un patient qui a reçu le placebo. Dans les essais cliniques d'une durée de 4 ans, CombAT et REDUCE, pour lesquels l'exposition totale a été de 17489 patient-années au dutastéride et 5027 patient-années pour l'association dutastéride et tamsulosine, aucun cas de cancer du sein n'a été rapporté quelque soit le groupe de traitement.

A ce jour, l'existence d'une relation entre la survenue du cancer du sein chez l'homme et une utilisation à long terme du dutastéride n'est pas clairement établie.

Effets sur la fertilité masculine

Les effets du dutastéride à la posologie de 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^{ème} semaine, les pourcentages moyens de réduction par rapport aux valeurs initiales, du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité 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 étaient inchangées.

Après 24 semaines de suivi, une diminution moyenne du nombre total de spermatozoïdes de 23 %, par rapport aux valeurs initiales, persistait dans le groupe dutastéride.

Alors que les valeurs moyennes de tous les paramètres étudiés du sperme restaient dans les valeurs normales à tout moment et n'atteignaient pas les critères prédéfinis d'un changement cliniquement significatif (30 %); 2 sujets sous dutastéride ont présenté à la 52^{ème} semaine une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90 % par rapport à la valeur initiale, avec une récupération partielle à la 24^{ème} semaine de suivi.

La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

AVODART EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE

Les traitements par Avodart 0,5 mg/j (n=1 623), tamsulosine 0,4 mg/j (n=1 611) ou l'association AVODART 0,5 mg et tamsulosine 0,4 mg (n=1 610) ont été évalués chez des hommes ayant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique \geq 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans une étude multicentrique, internationale, 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). L'IPSS est un score basé sur 8 items issus du questionnaire AUA-SI avec une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les critères secondaires d'efficacité pendant les deux premières années de traitement comprenaient le débit urinaire maximum (Q_{max}) et le volume prostatique.

Le score d'IPSS était significatif au troisième mois avec l'association en comparaison à AVODART seul et au 9^{ème} mois en comparaison à la tamsulosine.

A partir du 6^{ème} mois, la valeur du Q_{max} était significative avec l'association en comparaison à AVODART et à la tamsulosine.

Le critère principal d'efficacité à 4 ans de traitement était le délai de survenue d'un premier épisode de rétention aigüe d'urine (RAU) ou d'une chirurgie liée à l'HBP. Après 4 ans de traitement, l'association a significativement réduit le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (65,8% de réduction du risque p<0,001 ; IC 95% [54,7% - 74,1%]) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. A 4 ans, l'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP était de 4,2% pour l'association et de 11,9% pour la tamsulosine (p<0,001). L'association a diminué le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP de 19,6% (p=0,18 ; IC 95% [-10,9% - 41,7%]) en comparaison à AVODART en monothérapie. L'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 4,2% pour l'association et de 5,2% pour AVODART.

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (Critère composite incluant : détérioration de l'IPSS \geq 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire, et insuffisance rénale), le changement du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximum (Q_{max}) et le volume prostatique.

Les résultats du traitement à quatre ans sont présentés ci-dessous:

Paramètres	Moment de l'évaluation	Association	Avodart	Tamsulosine
RAU ou chirurgie liée à l'HBP (%)	Incidence à 48 mois	4,2	5,2	11,9 ^a
Progression clinique* (%)	A 48 mois	12,6	17,8 ^b	21,5 ^a
IPSS (unités)	[Niveau de référence]	[16,6]	[16,4]	[16,4]
	48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	-6,3	-5,3 ^b	-3,8 ^a
Q _{max} (ml/sec)	[Niveau de référence]	[10,9]	[10,6]	[10,7]
	48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	2,4	2,0	0,7 ^a
Volume prostatique (ml)	[Niveau de référence]	[54,7]	[54,6]	[55,8]
	48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	-27,3	-28,0	+4,6 ^a

Volume de la zone transitionnelle prostatique (ml)#	[Niveau de référence] 48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 ^a
BPH Index impact (BII) (unités)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 ^b	[5,3] -1,2 ^a
IPSS question 8: qualité de vie dans l'HBP (unités)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 ^b	[3,6] -1,1 ^a

Les valeurs des niveaux 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 incluant : détérioration de l'IPSS \geq 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire, et insuffisance rénale.

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

a. Significativité de l'association ($p < 0,001$) vs tamsulosine à 48 mois

b. Significativité de l'association ($p < 0,001$) vs AVODART à 48 mois

Insuffisance cardiaque :

Dans une étude (Etude CombAT), d'une durée de 4 ans réalisée dans l'HBP avec AVODART en association à la tamsulosine chez 4844 hommes, l'incidence du critère composite « insuffisance cardiaque » dans le groupe traité par l'association (14/1610, 0,9%) était plus élevée que dans les groupes recevant du dutastéride (4/1623, 0,2%) ou de la tamsulosine (10 / 1611, 0,6%) en monothérapie.

Dans une autre étude (Etude REDUCE), d'une durée de 4 ans réalisée chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, présentant une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml 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 d'AVODART par jour (30 / 4105, 0,7%) que chez les sujets prenant un placebo (16 / 4126, 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 AVODART en association avec un alpha bloquant (12 / 1152, 1,0%) que chez les sujets recevant AVODART (18 / 2953, 0,6%), ou un apha-bloquant (1 / 1399, <0,1%), ou un placebo (15 / 2727, 0,6%) en monothérapie (voir rubrique 4.4).

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

Après 4 années de traitement, une comparaison d'AVODART à un placebo chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans (l'étude REDUCE) a été effectuée. 6 706 sujets ont eu des données disponibles d'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 1517 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 AVODART (n=29, 0,9%) en comparaison au groupe 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 AVODART (n=17, 0,5%) et le groupe placebo (n=18, 0,5%). Après trois et quatre années de traitement, le nombre de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe AVODART (n=12, 0,5%) que dans le groupe placebo (n=1, <0,1%) ($p=0,0035$). Chez les hommes à risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'AVODART 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 AVODART (0,5% à chaque période). Dans le groupe placebo, le pourcentage de sujets présentant un cancer de Gleason 8 à 10 était plus faible à 3 et à 4 ans qu'après une et deux années de traitement (<0,1% versus 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).

Dans une étude sur 4 ans réalisée dans l'HBP (l'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 AVODART, de 0,7% (n=11) avec la tamsulosine et de 0,3% (n=5) avec l'association.

La relation entre AVODART et un cancer de la prostate de haut grade n'est pas clairement établie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE AVODART 0,5 mg, capsule molle ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE AVODART 0,5 mg, capsule molle ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec AVODART 0,5 mg, capsule molle :

- Dans certaines études cliniques, les patients prenant du dutastéride avec un autre médicament appelé alpha-bloquant (comme la tamsulosine) ont été plus nombreux à avoir une insuffisance cardiaque que les patients prenant uniquement du dutastéride ou un alpha-bloquant. L'insuffisance cardiaque signifie que votre cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait.
- **Assurez-vous que votre médecin soit informé de vos troubles hépatiques (maladie du foie).** Si vous avez eu des maladies ayant affecté votre foie, vous devrez éventuellement vous soumettre à des examens complémentaires au cours du traitement par AVODART 0.5 mg, capsule molle.
- **Les femmes, les enfants et les adolescents** ne doivent pas manipuler les capsules d'AVODART 0.5 mg, capsule molle endommagées, car la substance active peut être absorbée par la peau. S'il y a un contact avec la peau, lavez immédiatement la zone concernée à l'eau et au savon.
- **Utilisez un préservatif lors des rapports sexuels.** Le dutastéride a été retrouvé dans le sperme d'hommes prenant AVODART 0.5 mg, capsule molle. Si votre partenaire est enceinte ou est susceptible de l'être, vous devez éviter de l'exposer à votre sperme dans la mesure où le dutastéride peut affecter le développement normal d'un fœtus de sexe masculin. Il a été prouvé que le dutastéride diminue le nombre de spermatozoïdes, le volume de l'éjaculat et la mobilité des spermatozoïdes. La fertilité masculine peut être réduite.
- **AVODART 0.5 mg, capsule molle a une incidence sur le test sanguin de PSA** (antigène spécifique de prostate), qui est parfois utilisé pour détecter un cancer de la prostate. Votre médecin doit être informé de cet effet mais peut cependant utiliser le test pour détecter un cancer de la prostate. Si vous réalisez un test sanguin de PSA, informez votre médecin que vous prenez AVODART 0.5 mg, capsule molle. **Les hommes prenant AVODART 0.5 mg, capsule molle doivent faire tester leur PSA régulièrement.**

Dans une étude clinique chez des hommes à risque accru de cancer de la prostate, les hommes ayant pris AVODART 0.5 mg, capsule molle ont eu **une forme sévère de cancer de la prostate plus souvent** que les hommes qui n'avaient pas pris d'AVODART 0.5 mg, capsule molle. L'effet d'AVODART 0.5 mg, capsule molle sur cette forme sévère de cancer de la prostate n'est pas clair.

- **AVODART 0.5 mg, capsule molle peut provoquer une augmentation du volume des seins et la survenue d'une tension au niveau des seins.** Si cela devient gênant, ou si vous constatez l'apparition d'une grosseur au niveau du sein ou la survenue d'un écoulement par le mamelon vous devez parler de ces changements à votre médecin car ils peuvent être les signes de pathologies plus graves, telles que le cancer du sein.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE AVODART 0,5 mg, capsule molle ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Respectez toujours la posologie d'AVODART 0.5 mg, capsule molle indiquée par votre médecin. Si vous ne le prenez pas régulièrement la surveillance de vos taux de PSA pourrait en être affectée. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Quelle est la dose à prendre :

- **La posologie usuelle est de 1 capsule (0,5 mg) par jour.** Avalez les capsules entières avec de l'eau. Ne pas mâcher ou ouvrir la capsule. Un contact avec le contenu des capsules pourrait provoquer des irritations dans la bouche et dans la gorge.
- AVODART 0.5 mg, capsule molle est un traitement à long terme. Certains hommes constatent une amélioration précoce de leurs symptômes. Cependant, d'autres doivent prendre AVODART 0.5 mg, capsule molle pendant 6 mois ou plus avant d'avoir un effet. Continuez de prendre votre traitement aussi longtemps que votre médecin vous le dit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Non modifié

5. COMMENT CONSERVER AVODART 0,5 mg, capsule molle ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié