

## 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 et ceci après avoir envisagé les autres alternatives, y compris les monothérapies (voir la rubrique 4.2).

Dans une étude clinique sur 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) était plus élevé chez les sujets prenant l'association Avodart et un alpha-bloquant la tamsulosine, que chez les sujets ne prenant pas l'association. Aucune relation de causalité entre Avodart (seul ou en association avec un alpha-bloquant) et l'insuffisance cardiaque n'a été établie (voir rubrique 5.1).

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

Le taux sérique de PSA est un examen important dans le dépistage du cancer de la prostate. D'une manière générale, un taux sérique de PSA supérieur à 4 ng/mL (test Hybritech) incite à la réalisation d'examens complémentaires et à envisager une biopsie de la prostate. Les médecins doivent savoir qu'une valeur de base de PSA inférieure à 4 ng/mL chez des patients prenant AVODART n'exclut pas un diagnostic de cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement chez des patients présentant une HBP, AVODART entraîne une diminution des taux sériques de PSA d'environ 50 %, même en présence d'un cancer de la prostate. Bien qu'il puisse y avoir des variations individuelles, la diminution de PSA d'environ 50 % est prédictible et a été observée sur l'ensemble des valeurs de base de PSA (1,5 à 10 ng/mL). Par conséquent, chez les patients traités par AVODART pendant 6 mois ou plus, le taux de PSA doit être multiplié par 2 pour pouvoir être interprété par rapport aux valeurs de référence des hommes non traités. Cet ajustement permet au dosage du PSA de conserver ainsi sa sensibilité et sa spécificité et maintient sa capacité à détecter un cancer de la prostate. Toute augmentation persistante des taux de PSA au cours d'un traitement par AVODART doit être examinée avec attention, notamment en terme de non observance du traitement avec AVODART.

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.

Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration du dutastéride chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

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

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

Non modifié

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

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

Non modifié

#### **4.8. Effets indésirables**

Non modifié

#### **4.9. Surdosage**

Non modifié

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

##### **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 5-alpha-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<sup>e</sup> mois ( $p < 0,001$ ). AVODART a entraîné une réduction moyenne du volume prostatique total de 23,6 % au 12<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 prostates  $\geq 30$  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 pourcent 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  $\geq 15$  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<sup>er</sup> au 24<sup>ème</sup> 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.

### Néoplasie du sein

Durant les essais cliniques d'une durée de 2 ans dans lesquels 3374 patients par an ont été exposés au dutastéride, et 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.

Cependant, le lien entre le cancer du sein et le dutastéride n'est pas clair.

### 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.

À la 52<sup>ème</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 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<sup>ème</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>ème</sup> 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 plus 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. Environ 52% des sujets avaient déjà été traités par un inhibiteur de la 5-alpha réductase ou à un alpha-bloquant. Les critères d'efficacité pendant les deux premières années de traitement étaient la modification du score international des symptômes de la prostate (IPSS), du débit urinaire maximum (Qmax) et du volume prostatique. L'IPSS est un outil de 8 items basé sur le questionnaire AUA-SI avec une question supplémentaire sur la qualité de vie.

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

<b>Paramètres</b>	<b>Moment de l'évaluation</b>	<b>Association</b>	<b>Avodart</b>	<b>Tamsulosine</b>
IPSS (unités)	[Niveau de référence] 24 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[16,6] -6,2	[16,4] -4,9a	[16,4] -4,3b
Qmax (ml/sec)	[Niveau de référence] 24 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[10,9] 2,4	[10,6] 1,9c*	[10,7] 0,9d*
Volume prostatique	[Niveau de référence] (ml) 24 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	[54,7] -26,9	[54,6] -28,0	[55,8] 0,0*
Volume de la zone transitionnelle prostatique	[Niveau de référence] (ml) 24 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	[27,7] -23,4	[30,3] -22,8	[30,5] 8,8*
BPH Index impact (BII) (unités)	[Niveau de référence] 24 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[5,3] -2,1	[5,3] -1,7*	[5,3] -1,5*
IPSS question 8 : qualité de vie dans l'HBP	[Niveau de référence] 24 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[3,6] -1,4	[3,6] -1,1*	[3,6] -1,1*

Significativité de l'association (p<0,001) vs Avodart dès 3 mois

Significativité de l'association (p<0,001) vs tamsulosine dès 9 mois

Significativité de l'association (p≤0,006) vs Avodart dès 6 mois

Significativité de l'association (p<0,001) vs tamsulosine dès 6 mois

\* p<0,01

*Insuffisance cardiaque :*

Dans cette étude sur 4 ans réalisée dans l' HBP, l'incidence du terme composite insuffisance cardiaque dans le groupe de l'association (14/1610, 0,9%) était plus élevée que dans les groupes recevant une monothérapie : Avodart, (4/1623, 0,2%) ou tamsulosine, (10/1611, 0,6%) (voir rubrique 4.4).

## **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 MARCHÉ**

Non modifié

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

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*

Non modifié

#### *Contre-indications*

Non modifié

#### *Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

Non modifié

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

##### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez à votre médecin.

Certains médicaments peuvent réagir avec AVODART et rendre plus probable le fait que vous ayez des effets indésirables. Ces médicaments incluent :

- **vérapamil ou diltiazem** (pour la tension artérielle élevée),
- **ritonavir ou indinavir** (pour le VIH),
- **itraconazole ou kétoconazole** (pour les infections fongiques),
- **néfazodone** (un antidépresseur).
- **alpha-bloquants** (pour l'hypertrophie bénigne de la prostate ou la pression artérielle élevée).

Si vous prenez l'un de ces médicaments, informez-en votre médecin. Votre dose d'AVODART devra peut-être être réduite.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

*Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

*Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

*Sportifs*

Non modifié

*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*

Non modifié

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

Non modifié

*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