

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVODART 0,5 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dutastéride 0,5 mg

Pour une capsule molle.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Les capsules molles de gélatine sont opaques, jaunes, de forme oblongue, marquées GX CE2 à l'encre rouge sur un côté.

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 aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.

Pour les informations sur les effets du traitement et les populations étudiées au cours des essais cliniques, [voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques](#).

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Adultes (incluant les patients âgés)

La posologie recommandée d'AVODART est d'une capsule (0,5 mg) par jour par voie orale.

Les capsules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes car le 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.

Même si une amélioration rapide peut être constatée, un traitement d'au moins 6 mois peut être nécessaire pour obtenir une réponse optimale.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. Toutefois, il n'est pas nécessaire de prévoir une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux ([voir rubrique 5.2](#)).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique ainsi des précautions doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ([voir rubriques 4.4 et 5.2](#)).

Chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du dutastéride est contre-indiquée ([voir rubrique 4.3](#)).

4.3. Contre-indications

AVODART est contre-indiqué chez :

- la femme, l'enfant et l'adolescent ([voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement](#)),
- les patients ayant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ou à l'un des excipients,
- les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

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](#)).

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

Pour les informations concernant la diminution des taux sériques de PSA durant le traitement par dutastéride et les conseils concernant la détection du cancer de la prostate ([voir 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 d'interaction n'a été réalisée avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Cependant, dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques du dutastéride étaient en moyenne, de 1,6 à 1,8 fois plus importantes 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 au long cours du dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, 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'effet indésirable. Il faut 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 1 heure avant une dose unique de 5 mg de dutastéride n'a pas modifié la pharmacocinétique du dutastéride.

Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le dutastéride n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou de la digoxine. Ceci indique que le dutastéride n'inhibe / n'induit pas le CYP2C9 ou la glycoprotéine P. 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 2 semaines, chez un homme sain, le dutastéride (0,5 mg/jour) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. Il n'y avait également pas de signe indiquant une interaction pharmacodynamique dans cette étude.

4.6. Grossesse et allaitement

AVODART est contre-indiqué chez la femme.

Grossesse

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, le dutastéride inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, et peut, s'il est administré à une femme enceinte portant un fœtus mâle, inhiber le développement des organes génitaux externes de ce fœtus ([voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi](#)).

De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des sujets recevant une dose de 0,5 mg par jour d'Avodart.

D'après les études chez l'animal, il est peu probable qu'un fœtus mâle soit affecté, si 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). Cependant, 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.

Allaitement

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

Fertilité

Le dutastéride peut affecter 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 Propriétés pharmacodynamiques](#)). La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

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

Étant donné les 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

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 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 correspond à un taux estimé issu des notifications spontanées plutôt qu'à une incidence réelle:

Système organe	Effets indésirables	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%
Affections du système immunitaire	Manifestations allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdème.	Incidence des effets indésirables rapportés après commercialisation	
		Inconnue	

AVODART EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE

Les données à 2 ans de l'étude CombAT, 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=1 610) ont montré que l'incidence des effets indésirables liés au traitement, selon l'investigateur, pendant la première et la deuxième année de traitement était respectivement de 22% et 5 % pour l'association dutastéride/tamsulosine, 14% et 5% pour le dutastéride en monothérapie et 13% et 4% 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), qui ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1% pendant la première année de traitement de l'étude CombAT, ont été analysés à deux ans. L'incidence des effets indésirables durant la première et la deuxième année de traitement est présentée dans le tableau ci-dessous:

Système organe	Effets indésirables	Incidence pendant la première année de traitement			Incidence pendant la deuxième année de traitement		
		Dutastéride + tamsulosine (n=1610)	Dutastéride (n=1623)	Tamsulosine (n=1611)	Dutastéride +tamsulosine (n=1424)	Dutastéride (n=1457)	Tamsulosine (n=1468)
Affections des organes de reproduction et du sein, Affections psychiatriques et investigations	Impuissance	6,5%	4,9%	3,3%	1,1%	1,3%	0,7%
	Modification (diminution) de la libido	5,2%	3,8%	2,5%	0,4%	0,9%	0,6%
	Troubles de l'éjaculation	8,9%	1,6%	2,7%	0,5%	0,3%	0,5%
	Affections du sein (incluant gonflement et/ou tension mammaire)	2,0%	1,8%	0,8%	0,9%	1,2%	0,3%
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	1,4%	0,6%	1,3%	0,2%	0,1%	0,4%

4.9. Surdosage

Lors des études avec AVODART effectuées auprès de volontaires sains, des doses quotidiennes 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 quotidiennes 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 d'Avodart, 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

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^e mois ($p < 0,001$). AVODART a entraîné une réduction moyenne du volume prostatique total de 23,6 % au 12^e 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^e 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^e 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 ≥ 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 ≥ 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 alopecie de type masculin (alopecie 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^{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 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 ≥ 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 (Q_{max}) 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:

Paramètres	Moment de l'évaluation	Association	Avodart	Tamsulosine
IPSS (unités)	[Niveau de référence] 24 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[16,6] -6,2	[16,4] -4,9 ^a	[16,4] -4,3 ^b
Q_{max} (ml/sec)	[Niveau de référence] 24 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[10,9] 2,4	[10,6] 1,9 ^{c*}	[10,7] 0,9 ^{d*}
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)	Index [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

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

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

^c. Significativité de l'association (p=0,006) vs Avodart dès 6 mois

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

* p<0,01

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après 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 de l'ordre de 60%. La biodisponibilité du dutastéride n'est pas affectée par la prise alimentaire.

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 en 1 mois et environ 90% en 3 mois.

Les concentrations sériques à l'état d'équilibre (C_{ss}), 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%.

Elimination

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 l'administration orale de 0,5 mg de dutastéride par jour jusqu'à l'état d'équilibre, 1,0% à 15,4% (moyenne de 5,4%) de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les fécès. Le reste est excrété dans les fécès 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.

L'élimination du dutastéride est dose-dépendante et le processus semble emprunter deux voies parallèles d'élimination, une voie saturable aux concentrations cliniques et une voie non saturable.

A des concentrations sériques basses (moins de 3 ng/mL), le dutastéride est éliminé rapidement par les deux voies parallèles d'élimination, 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.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. Cependant, moins de 0,1% d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre est retrouvée dans les urines, donc aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dutastéride n'est attendue chez les patients insuffisants rénaux ([voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration](#)).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique. Comme le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques du dutastéride et un allongement de la demi-vie sont attendus chez les insuffisants hépatiques ([voir rubriques 4.2 Posologie et Mode d'Administration](#) et [4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#)).

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Des études de 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 signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, une féminisation des fœtus mâles chez les rats et les lapins a été observée 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:

Mono - et diglycérides d'acides caprylique / caprique, butylhydroxytoluène (E321).

Enveloppe de la capsule:

Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), triglycérides à chaînes moyennes, lécithine.

Composition de l'encre d'impression rouge: oxyde de fer rouge (E172) comme colorant, acétophtalate de polyvinyle, propylène glycol et macrogol 400.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 30, 50, 60 ou 90 capsules molles sous plaquettes thermoformées opaques (PVC/PVDC) contenant 10 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le dutastéride étant absorbé au niveau cutané, tout contact avec des capsules endommagées doit être évité. En cas de contact avec des capsules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon ([voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi](#)).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100, ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

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

- 361 825-5 ou 34009 361 825 5 4 : 30 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC).
- 394 828-3 ou 34009 394 828 3 5 : 90 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVODART 0,5 mg, capsule molle

Dutastéride.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Dutastéride 0,5 mg

Pour une capsule molle.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsule molle.

Boîte de 10, 30, 50, 60 ou 90 capsules molles.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Sans objet.

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

Titulaire

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
100, ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
100 ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY LE ROI CEDEX

Fabricant

Sans objet

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

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

Sans objet.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVODART 0,5 mg, capsule molle

Dutastéride.

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

Titulaire

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

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

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

AVODART 0,5 mg, capsule molle

Dutastéride.

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE AVODART 0,5 mg, capsule molle ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE AVODART 0,5 mg, capsule molle ?
3. COMMENT PRENDRE AVODART 0,5 mg, capsule molle ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER AVODART 0,5 mg, capsule molle ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

Classe pharmacothérapeutique

La substance active est le dutastéride. Il appartient à une classe de médicaments appelée inhibiteurs de la 5-alpha réductase.

Indications thérapeutiques

Avodart est utilisé dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (augmentation du volume de la prostate) chez les hommes. C'est un grossissement non cancéreux de la glande prostatique, provoqué par la production trop importante d'une hormone appelée dihydrotestostérone.

L'augmentation du volume de la prostate peut provoquer des problèmes urinaires, tels que des difficultés pour commencer à uriner et une envie fréquente d'uriner. Le jet d'urine peut également être ralenti et moins puissant. Si elle n'est pas traitée, il y a un risque que votre écoulement urinaire soit complètement bloqué (rétention aiguë d'urine). Ceci nécessite un traitement médical immédiat. Dans certains cas, le recours à la chirurgie est nécessaire pour enlever ou réduire la taille de la glande prostatique. Avodart diminue la production de dihydrotestostérone, ce qui permet de réduire la taille de la prostate et d'améliorer les symptômes. Ceux-ci réduisent le risque de rétention aiguë d'urine et le recours à la chirurgie.

Avodart peut également être utilisé avec un autre médicament appelé tamsulosine (utilisé dans le traitement des symptômes de l'hypertrophie de la prostate).

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

Ne prenez jamais AVODART 0,5 mg, capsule molle:

- si vous êtes allergique (hypersensible) au dutastéride ou à l'un des autres composants contenus dans Avodart,
- si vous êtes allergique aux autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase,
- si vous avez une maladie hépatique sévère (maladie du foie).

Veillez informer votre médecin si vous pensez que l'un de ces cas vous concerne.

Ce médicament est indiqué uniquement chez l'homme adulte. Il ne doit pas être pris par les femmes, les enfants ou les adolescents.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

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

- **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.
- **Les femmes, les enfants et les adolescents** ne doivent pas manipuler les capsules d'Avodart 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. 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 peut avoir une incidence sur le test sanguin de PSA (antigène prostate spécifique), 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, informer votre médecin que vous prenez de l'Avodart.

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

Prise ou utilisation d'autres médicaments

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

Certains médicaments peuvent réagir avec Avodart et rendre plus probable la survenue d'effets indésirables. Ces médicaments incluent:

- verapamil ou diltiazem (pour la tension artérielle élevée),
- ritonavir ou indinavir (pour le VIH),
- itraconazole ou kétoconazole (pour les infections fongiques),
- néfazodone (un antidépresseur).

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

Aliments et boissons

Avodart peut être pris avec ou sans nourriture.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Les femmes enceintes (ou susceptibles de l'être) ne doivent pas manipuler de capsules endommagées. Le dutastéride est absorbé par la peau et peut affecter le développement normal d'un fœtus de sexe masculin. Ce risque existe plus particulièrement pendant les 16 premières semaines de la grossesse.

Utilisez un préservatif lors des rapports sexuels. Du dutastéride a été retrouvé dans le sperme d'hommes traités par Avodart. Si votre partenaire est enceinte ou est susceptible de l'être, vous devez éviter de l'exposer à votre sperme.

Il a été montré qu'Avodart diminue le nombre de spermatozoïdes, le volume de l'éjaculat et la mobilité des spermatozoïdes. C'est pourquoi la fertilité masculine peut être réduite.

Demandez conseil à votre médecin si une femme enceinte a été en contact avec du dutastéride.

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Avodart n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

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 indiquée par votre médecin. 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 est un traitement à long terme. Certains hommes constatent une amélioration précoce de leurs symptômes. Cependant, d'autres doivent prendre AVODART 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

Si vous avez pris plus de AVODART 0,5 mg, capsule molle que vous n'auriez dû:

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris trop de capsules d'AVODART 0,5 mg, capsule molle.

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

Si vous oubliez de prendre AVODART 0,5 mg, capsule molle:

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez juste la dose suivante à l'heure habituelle.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre AVODART 0,5 mg, capsule molle:

N'arrêtez pas de prendre AVODART sans en parler d'abord à votre médecin. Cela peut prendre 6 mois ou plus avant que vous ne constatiez un effet.

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, AVODART 0,5 mg, capsule molle est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Réactions allergiques très rares:

Les signes de réactions allergiques peuvent inclure:

- éruption cutanée (démangeaisons possibles),
- urticaire (telle une éruption due à des orties),
- gonflements des paupières, du visage, des lèvres, des bras ou des jambes.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes et arrêtez de prendre AVODART.

Effets indésirables fréquents:

Ils sont susceptibles d'affecter 1 homme sur 10 traités par AVODART:

- impuissance (incapacité à obtenir ou à maintenir une érection),
- diminution de la libido,
- troubles de l'éjaculation,
- gonflement ou sensibilité des seins (gynécomastie),
- sensations vertigineuses en cas d'utilisation avec tamsulosine.

Si un des effets mentionnés s'aggrave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser AVODART 0,5 mg, capsule molle après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient AVODART 0,5 mg, capsule molle?

La substance active est:

Dutastéride 0,5 mg

Pour une capsule molle.

Les autres composants sont:

Mono - et diglycérides d'acides caprylique / caprique, butylhydroxytoluène (E321).

Enveloppe de la capsule:

Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), triglycérides à chaînes moyennes, lécithine.

Composition de l'encre d'impression rouge: oxyde de fer rouge (E172) comme colorant, acétophtalate de polyvinyle, propylène glycol et macrogol 400.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que AVODART 0,5 mg, capsule molle et contenu de l'emballage extérieur?

Ce médicament se présente sous forme de capsule molle de gélatine, opaque, de forme oblong, marquée GX CE2 à l'encre rouge sur un côté; boîte de 10, 30, 50, 60 ou 90 capsules molles.

Toute les présentation peuvent ne pas être commercialisées.

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100, ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100 ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY LE ROI CEDEX

Fabricant

CATALENT FRANCE BEINHEIM S.A.

74 RUE PRINCIPALE
67930 BEINHEIM

ou

GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS S.A.

189, GRUNWALDZKA STR.
60-322 POZNON
POLOGNE

ou

GLAXO WELLCOME GMBH & CO. KG

INDUSTRIESTRASSE 32-36
23843 BAD OLDESLOE
ALLEMAGNE

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

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants:

[à compléter par le titulaire]

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.