

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr AVODART<sup>®</sup>**

Capsules de dutastéride

Capsules à 0,5 mg

Inhibiteur de la 5 alpha-réductase des types I et II

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4

Date de révision :  
19 novembre 2009

Numéro de contrôle : 128823

©2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

®AVODART est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	15
SURDOSAGE .....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	36
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	43
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>45</b>

# Pr AVODART®

Capsules de dutastéride

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Capsules à 0,5 mg	gélatine <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Monothérapie : AVODART® (dutastéride) est indiqué pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

Traitement d'association : AVODART® (dutastéride), en association avec la tamsulosine (un alphabloquant), est indiqué pour le traitement de l'HBP symptomatique modérée ou sévère chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

Il a été démontré qu'AVODART®, administré en monothérapie :

- réduit le risque de rétention urinaire aiguë;
- réduit la nécessité d'une intervention chirurgicale liée à l'HBP.

Il a été démontré qu'AVODART®, administré seul ou en association avec la tamsulosine, un alphabloquant :

- réduit la taille de la prostate et améliore le débit urinaire et les symptômes d'HBP.

### CONTRE-INDICATIONS

AVODART® (dutastéride) est contre-indiqué chez les femmes et les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exposition des femmes – risque pour le fœtus de sexe masculin).

AVODART<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au dutastéride, à d'autres inhibiteurs de la 5 alpha-réductase ou à l'un des composants de la préparation.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**L'usage d'AVODART<sup>®</sup> est réservé aux hommes.**

#### **Exposition des femmes – risque pour le fœtus de sexe masculin :**

Le dutastéride est absorbé par la peau. Par conséquent, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler les capsules AVODART<sup>®</sup>.

### Généralités

Avant le traitement par AVODART<sup>®</sup>, les patients doivent subir une évaluation complète visant à exclure la présence d'autres affections urologiques, y compris le cancer de la prostate.

Les patients présentant un volume post-mictionnel considérable et/ou un débit urinaire fortement diminué peuvent ne pas être des candidats appropriés au traitement par un inhibiteur de la 5 alpha-réductase et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive visant à dépister une uropathie obstructive.

Aucune étude n'a été menée pour déterminer si AVODART<sup>®</sup> peut servir à maîtriser l'HBP chez des patients asymptomatiques.

Les effets salutaires et les effets indésirables d'AVODART<sup>®</sup> à long terme (> 4 ans) n'ont pas été démontrés.

### Cardiovasculaire

Dans le cadre de deux études cliniques d'une durée de quatre ans, la fréquence des cas d'insuffisance cardiaque (terme regroupant les événements signalés, principalement l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance cardiaque congestive) a été plus élevée chez les sujets qui avaient reçu l'association d'AVODART<sup>®</sup> et d'un alphabloquant (la tamsulosine dans la plupart des cas), que chez ceux qui n'avaient pas reçu ces agents en association. Le risque relatif estimé quant au temps écoulé avant la première manifestation d'insuffisance cardiaque était de 3,57 [IC à 95 % : 1,17, 10,8] pour le traitement d'association comparativement à AVODART<sup>®</sup> en monothérapie et de 1,36 [IC à 95 % :

0,61, 3,07] comparativement à la tamsulosine en monothérapie. Dans ces deux études, la fréquence de l'insuffisance cardiaque était faible ( $\leq 1\%$ ) et variait d'une étude à l'autre. On n'a relevé aucun déséquilibre dans la fréquence globale des effets cardiovasculaires indésirables au cours de ces études. On n'a établi aucun lien de causalité entre le traitement par AVODART® (seul ou en association avec un alphabloquant) et l'insuffisance cardiaque (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Endocrinien/métabolisme**

### **Concentrations hormonales**

Chez des volontaires sains, un traitement de 52 semaines par le dutastéride à raison de 0,5 mg/jour ( $n = 26$ ) n'a pas entraîné de variations cliniquement significatives des taux de SHBG (globuline spécifique), d'œstradiol, d'hormone lutéinisante (LH), d'hormone folliculostimulante (FSH), de thyroxine (T4 libre) et de déhydroépiandrostérone (DHEA) comparativement au placebo ( $n = 23$ ). On a observé des hausses moyennes statistiquement significatives (ajustées en fonction des valeurs de départ) de la testostérone totale après 8 semaines (3,37 nmol/L,  $p < 0,003$ ) et de la thyroestimuline (TSH) après 52 semaines (0,4  $\mu$ UI/mL,  $p < 0,05$ ), comparativement au placebo. Chez les sujets du groupe dutastéride, la variation médiane par rapport aux valeurs de départ en pourcentage était de 17,9 % pour la testostérone après 8 semaines et de 12,4 % pour la TSH après 52 semaines. Vingt-quatre semaines après l'arrêt de la prise de dutastéride, les concentrations moyennes de testostérone et de TSH étaient revenues aux valeurs de départ chez les sujets dont les données étaient connues au moment de la visite. Chez les patients atteints d'HBP traités par le dutastéride à raison de 0,5 mg par jour pendant 4 ans, la diminution médiane des concentrations sériques de DHT était de 94 % après 1 an, de 93 % après 2 ans et de 95 % après 3 et 4 ans. L'augmentation médiane des concentrations sériques de testostérone était de 19 % après 1 et 2 ans, de 26 % après 3 ans et de 22 % après 4 ans, mais les concentrations moyennes et médianes restaient dans les limites des valeurs physiologiques normales. Chez les patients atteints d'HBP traités par le dutastéride dans le cadre d'une vaste étude de phase III, on a observé des hausses médianes de la concentration de LH de 12 % après 6 mois et de 19 % après 12 mois et 24 mois.

### **Hématologique**

Les hommes traités par le dutastéride doivent s'abstenir de donner de leur sang pendant au moins six mois après la prise de la dernière dose. Cette période d'attente permet d'éviter qu'une femme enceinte ne reçoive le médicament par le biais d'une transfusion sanguine.

### **Hépatique**

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Comme le dutastéride subit un métabolisme considérable et que sa demi-vie est de 3 à 5 semaines, on doit faire preuve de prudence quand on l'administre à des patients atteints d'une maladie hépatique.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Les effets du dutastéride à raison de 0,5 mg/jour sur les caractéristiques séminales ont été évalués chez des sujets normaux âgés de 18 à 52 ans ( $n = 27$  pour le groupe sous dutastéride et  $n = 23$  pour le groupe sous placebo) tout au long des 52 semaines de traitement et durant 24 semaines de suivi post-thérapeutique. Au bout de 52 semaines, le pourcentage moyen de réduction par rapport au départ de la numération des spermatozoïdes, du volume de sperme et de la motilité des spermatozoïdes était de 23 %, 26 % et 18 %, respectivement, dans le groupe sous dutastéride même s'il était ajusté en fonction des changements par rapport au départ dans le groupe sous placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes n'ont pas été affectées. Après un suivi de 24 semaines, le pourcentage de changement moyen au niveau de la numération totale des spermatozoïdes dans le groupe sous dutastéride est demeuré 23 % inférieur par rapport au départ. Bien que les valeurs moyennes pour tous les paramètres de spermatozoïdes à tous les points de référence sont demeurées dans les limites normales et ne répondaient pas au critère prédéfini pour un changement significatif (30 %), deux sujets du groupe sous dutastéride ont observé des réductions dans la numération des spermatozoïdes supérieures à 90 % par rapport au départ au bout de 52 semaines, avec rétablissement partiel au suivi de 24 semaines. La portée clinique de l'effet du dutastéride sur les caractéristiques séminales pour la fertilité d'un patient est inconnue.

### **Exposition des femmes – risque pour le fœtus de sexe masculin :**

Le dutastéride est absorbé par la peau. Par conséquent, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler AVODART<sup>®</sup> en raison de la possibilité d'absorption du dutastéride et du risque d'anomalie fœtale qui pourrait s'ensuivre pour un fœtus de sexe masculin. Des données précliniques révèlent que la suppression des taux circulants de dihydrotestostérone pourrait inhiber le développement des organes génitaux externes chez un fœtus de sexe masculin lorsque la mère a été exposée au dutastéride (voir TOXICOLOGIE). Par ailleurs, les femmes doivent faire preuve de prudence lorsqu'elles manipulent AVODART<sup>®</sup>. En cas de contact avec des capsules non étanches, on lavera immédiatement la région touchée à l'eau et au savon. On ignore si le dutastéride est excrété dans le lait humain.

### **Populations particulières**

#### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si le dutastéride est excrété dans le lait humain.

**Pédiatrie :** L'HBP n'est pas une maladie de l'enfance. AVODART<sup>®</sup> n'est pas indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Le dutastéride est absorbé par la peau et par conséquent, il faut éviter tout contact avec les capsules non étanches. En cas de contact avec des capsules non étanches, on lavera immédiatement la région touchée à l'eau et au savon.

**Gériatrie :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du dutastéride ont été évaluées chez 36 hommes en bonne santé âgés de 24 à 87 ans après l'administration d'une dose unique

de 5 mg de dutastéride. Dans cette étude à dose unique, la demi-vie du dutastéride s'est accrue avec l'âge des patients (elle était approximativement de 170 heures chez les hommes âgés de 20 à 49 ans, de 260 heures chez les hommes âgés de 50 à 69 ans et de 300 heures chez les hommes de plus de 70 ans). Sur les 2 167 hommes traités par le dutastéride dans le cadre des 3 études clés, 60 % étaient âgés de 65 ans et plus et 15 % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité du médicament n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

#### **Effets sur l'antigène prostatique spécifique (APS) et le dépistage du cancer de la prostate**

On doit effectuer un toucher rectal ainsi que d'autres évaluations permettant de dépister le cancer de la prostate chez les patients atteints d'HBP avant d'amorcer le traitement par AVODART<sup>®</sup> (dutastéride) en capsules, et de façon périodique par la suite.

La concentration sérique d'antigène prostatique spécifique (APS) est un élément important du dépistage du cancer de la prostate. En général, on doit procéder à une évaluation plus poussée et envisager une biopsie prostatique lorsque la concentration sérique totale d'APS dépasse 4 ng/mL (Hybritech). Les médecins doivent tenir compte du fait qu'une concentration initiale d'APS inférieure à 4 ng/mL chez des patients traités par AVODART<sup>®</sup> n'exclut pas un diagnostic de cancer de la prostate. Le dutastéride réduit d'environ 50 % les concentrations sériques d'APS après 6 mois de traitement chez les patients atteints d'HBP, même en présence d'un cancer de la prostate. Quoique des variations individuelles soient possibles, la réduction d'environ 50 % des concentrations d'APS est prévisible puisqu'elle a été observée d'un bout à l'autre de la gamme des concentrations initiales d'APS (de 1,5 à 10 ng/mL). Par conséquent, pour interpréter une concentration d'APS prise isolément chez un homme traité par AVODART<sup>®</sup> pendant six mois ou plus, on doit la multiplier par deux (la doubler) avant de la comparer aux plages des concentrations normales chez les hommes non traités. Cet ajustement permet de préserver la sensibilité et la spécificité du dosage de l'APS et de maintenir sa capacité de dépister le cancer de la prostate. On doit évaluer avec soin toute hausse soutenue des concentrations d'APS au cours du traitement par AVODART<sup>®</sup> afin d'exclure la possibilité d'un cancer de la prostate.

Un retour aux concentrations sériques totales d'APS mesurées initialement survient moins de 6 mois après l'arrêt du traitement par AVODART<sup>®</sup>. Le rapport APS libre-APS total reste constant même sous l'effet d'AVODART<sup>®</sup>. Si le clinicien retient le pourcentage d'APS libre comme marqueur pour les besoins du dépistage du cancer de la prostate chez les hommes traités par AVODART<sup>®</sup>, aucun ajustement de la valeur mesurée n'apparaît nécessaire.

L'administration conjointe de tamsulosine et de dutastéride a entraîné des variations de l'APS total similaires à celles observées avec le dutastéride en monothérapie après deux ans.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

La plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés et se sont généralement résorbés pendant le traitement, aussi bien chez les sujets du groupe AVODART<sup>®</sup> que chez ceux du groupe placebo. Les effets indésirables touchant l'appareil génital ont été la cause de retrait la plus fréquente dans les deux groupes traités.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Dutastéride en monothérapie**

Plus de 4 300 hommes atteints d'HBP ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit un placebo, soit AVODART<sup>®</sup> à raison de 0,5 mg par jour dans le cadre de trois études cliniques identiques de phase III à double insu contrôlées par placebo, d'une durée de 2 ans, chacune prolongée sur 2 ans en mode ouvert. Pendant la période de traitement en double insu, 2 167 sujets de sexe masculin ont été exposés à AVODART<sup>®</sup>, y compris 1 772 sujets exposés durant 1 an et 1 510 sujets exposés durant 2 ans. Si l'on inclut les périodes de prolongation en mode ouvert, 1 009 sujets de sexe masculin ont été exposés à AVODART<sup>®</sup> pendant 3 ans et 812 l'ont été pendant 4 ans.

La population étudiée se composait de sujets âgés de 47 à 94 ans (âge moyen de 66 ans), de race blanche dans une proportion de plus de 90 %. Au cours de la période de traitement de 2 ans en double insu, 376 sujets (9 % de chaque groupe traité) ont été retirés des études en raison d'effets indésirables associés pour la plupart à l'appareil génital; des résultats similaires ont été obtenus durant les périodes de prolongation de 2 ans en mode ouvert. Des événements indésirables qui, de l'avis des chercheurs, pouvaient raisonnablement être considérés comme potentiellement liés au médicament à l'étude, ont entraîné le retrait de 4 % des sujets qui prenaient AVODART<sup>®</sup> et de 3 % de ceux qui prenaient le placebo. Le Tableau 1 résume les effets indésirables considérés comme liés au médicament par les chercheurs et qui ont été signalés chez au moins 1 % des sujets qui prenaient AVODART<sup>®</sup> et plus fréquemment que chez ceux qui prenaient un placebo.

**Tableau 1. Effets indésirables liés au médicament\* signalés chez  $\geq 1$  % des sujets sur une période de 48 mois et plus fréquemment chez les sujets du groupe dutastéride que chez les sujets du groupe placebo (données regroupées des études clés)**

	Survenue d'effets indésirables					
	Essais en double insu				Essais en mode ouvert**	
Effets indésirables	Mois 0-6 (n = 2 167)	Mois 7-12 (n = 1 901)	Mois 13-18 (n = 1 725)	Mois 19-24 (n = 1 605)	Mois 25-36 (n = 1 188)	Mois 39-48 (n = 1 041)
Dutastéride (n)	(n = 2 167)	(n = 1 901)	(n = 1 725)	(n = 1 605)	(n = 1 188)	(n = 1 041)
Placebo (n)	(n = 2 158)	(n = 1 922)	(n = 1 714)	(n = 1 555)	(n = 1 152)	(n = 968)
Impuissance						
Dutastéride	4,7 %	1,4 %	1,0 %	0,8 %	1,4 %	0,4 %
Placebo	1,7 %	1,5 %	0,5 %	0,9 %	2,8 %	0,4 %
Baisse de la libido						
Dutastéride	3,0 %	0,7 %	0,3 %	0,3 %	0,4 %	0,1 %
Placebo	1,4 %	0,6 %	0,2 %	0,1 %	2,4 %	0,2 %
Troubles de l'éjaculation						
Dutastéride	1,4 %	0,5 %	0,5 %	0,1 %	0,3 %	0,1 %
Placebo	0,5 %	0,3 %	0,1 %	0,0 %	1,2 %	0,3 %
Troubles mammaires†						
Dutastéride	0,5 %	0,8 %	1,1 %	0,6 %	1,8 %	0,7 %
Placebo	0,2 %	0,3 %	0,3 %	0,1 %	1,3 %	0,9 %

\* Un effet indésirable est dit lié au médicament lorsque le chercheur a des motifs raisonnables de croire que celui-ci soit causé par le médicament à l'étude. Dans leur évaluation de la causalité, les chercheurs devaient choisir l'une ou l'autre des deux options suivantes : raisonnablement lié au médicament à l'étude ou non lié au médicament à l'étude.

† Comprennent la sensibilité et l'hypertrophie mammaires.

\*\* Tous les sujets sont passés au traitement ouvert par le dutastéride pour les mois 25 à 48.

La relation entre, d'une part, l'usage à long terme du dutastéride et, d'autre part, l'apparition de tumeurs à cellules interstitielles du testicule ou d'adénomes hépatocellulaires et le score de Gleason (degré de malignité) du cancer de la prostate chez les patients qui suivent un traitement au long cours par des inhibiteurs de l'alpha-réductase est présentement inconnue.

Après la commercialisation d'AVODART<sup>®</sup>, des effets indésirables associés à des réactions allergiques ont été signalés dans de très rares cas, par exemple : éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème localisé et œdème de Quincke.

### **Étude CombAT (Combination with Alpha-Blocker Therapy) :**

L'étude CombAT, actuellement en cours, est une étude multicentrique, à double insu, d'une durée de 4 ans dans laquelle 4 844 hommes souffrant d'HBP reçoivent, après répartition aléatoire, soit le traitement d'association (AVODART<sup>®</sup> à 0,5 mg/jour plus la tamsulosine à 0,4 mg/jour, n = 1 610) soit AVODART<sup>®</sup> seul (n = 1 623) soit la tamsulosine seule (n = 1 611). Durant les deux premières années, 1 623 sujets ont reçu AVODART<sup>®</sup> en monothérapie, 1 611 la tamsulosine en monothérapie et 1 610 le traitement d'association. La population, âgée de 49 à 88 ans (âge moyen de 66 ans), était de race blanche dans une proportion de 88 %.

Durant les deux premières années, les effets indésirables le plus fréquemment signalés chez les sujets recevant le traitement d'association (AVODART® plus tamsulosine) étaient les troubles de l'éjaculation, l'impuissance, la baisse de la libido, les troubles mammaires (notamment la sensibilité et l'hypertrophie mammaires) et les étourdissements. Après deux ans de traitement, les troubles de l'éjaculation liés au médicament étaient plus fréquents chez les sujets recevant le traitement d'association (9 %) que chez ceux recevant AVODART® en monothérapie (2 %) ou la tamsulosine en monothérapie (3 %).

Pendant les deux premières années de traitement, 5 % des sujets recevant le traitement d'association (AVODART® plus tamsulosine), 3 % des sujets recevant AVODART® en monothérapie et 3 % des sujets recevant la tamsulosine en monothérapie ont dû abandonner l'étude en raison des effets indésirables. L'effet indésirable ayant le plus souvent entraîné le retrait de l'étude chez les sujets recevant le traitement d'association est l'impuissance (1 %).

**Tableau 2 Effets indésirables signalés pendant une période de 24 mois chez  $\geq 1$  % des sujets dans tout groupe de traitement (CombAT)**

Effets indésirables	Survenue de l'effet indésirable			
	Mois 0-6 (n=1 610)	Mois 7-12 (n=1 524)	Mois 13-18 (n=1 424)	Mois 19-24 (n=1 345)
Association*	(n=1 623)	(n=1 547)	(n=1 457)	(n=1 378)
AVODART®	(n=1 611)	(n=1 542)	(n=1 468)	(n=1 363)
Tamsulosine				
Impuissance				
Association	5,5 %	1,2 %	0,8 %	0,3 %
AVODART®	3,9 %	1,2 %	0,6 %	0,7 %
Tamsulosine	2,7 %	0,8 %	0,4 %	0,4 %
Baisse de la libido				
Association	4,5 %	0,9 %	0,4 %	< 0,1 %
AVODART®	3,3 %	0,6 %	0,7 %	0,2 %
Tamsulosine	1,9 %	0,6 %	0,4 %	0,2 %
Troubles de l'éjaculation				
Association	7,6 %	1,6 %	0,4 %	< 0,1 %
AVODART®	1,1 %	0,6 %	0,1 %	0,1 %
Tamsulosine	2,2 %	0,5 %	0,4 %	0,1 %
Troubles mammaires†				
Association	1,0 %	1,1 %	0,7 %	0,3 %
AVODART®	0,9 %	1,0 %	0,8 %	0,5 %
Tamsulosine	0,4 %	0,4 %	0,2 %	0,1 %
Étourdissements				
Association	1,1 %	0,4 %	0,2 %	0 %
AVODART®	0,4 %	0,2 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Tamsulosine	0,9 %	0,5 %	0,3 %	0,1 %

\* Association = AVODART® 0,5 mg 1 fois/jour plus tamsulosine 0,4 mg 1 fois/jour

† Comprennent la sensibilité et l'hypertrophie mammaires.

### Troubles cardiovasculaires

Durant l'étude CombAT, après 4 ans de traitement, la fréquence des manifestations regroupées sous le terme insuffisance cardiaque a été plus élevée dans le groupe sous traitement d'association (14/1 610, 0,9 %) que dans les groupes recevant l'un ou l'autre agent en monothérapie : AVODART® 4/1 623 (0,2 %), tamsulosine 10/1 611 (0,6 %). Le risque relatif estimé quant au temps écoulé avant la première manifestation d'insuffisance cardiaque chez les sujets sous traitement d'association était de 3,57 [IC à 95 % : 1,17, 10,8] vs AVODART® en monothérapie et de 1,36 [IC à 95 % : 0,61, 3,07] vs la tamsulosine en monothérapie, comme l'illustre le tableau 3.

Dans le cadre d'une étude qui a permis de comparer AVODART® à un placebo sur une période de 4 ans chez des hommes présentant un risque de cancer de la prostate, la fréquence des manifestations regroupées sous le terme insuffisance cardiaque a été plus élevée chez les sujets sous AVODART® (30/4 105, 0,7 %) que chez les sujets sous placebo (15/4 126, 0,4 %). Le risque relatif estimé quant au temps écoulé avant la première manifestation d'insuffisance cardiaque était de 2,04 [IC à 95 % : 1,09, 3,78] (tableau 3).

**Tableau 3 Nombre (%) de sujets ayant manifesté une insuffisance cardiaque dans les études ARI40005 et ARI40006, 4<sup>e</sup> année**

Étude	Dut + tam (n/N (%))	Dutastéride (n/N (%))	Tamsulosine (n/N (%))	Placebo (n/N (%))	Risque relatif estimé <sup>1</sup> [IC à 95 %]		
					Association vs dutastéride	Association vs tamsulosine	Dutastéride vs placebo
ARI40005	14/1 610 (0,9)	4/1 623 (0,2)	10/1 611 (0,6)		3,57 (1,17, 10,8)	1,36 (0,61, 3,07)	
ARI40006		30/4 105 (0,7)		15/4 126 6 (0,4)			2,04 (1,09, 3,78)

<sup>1</sup> Risque relatif (rapport des risques instantanés) d'après le modèle des risques proportionnels de Cox  
ARI40005 – étude multicentrique à double insu CombAT d'une durée de 4 ans au cours de laquelle un traitement d'association par le dutastéride et la tamsulosine a été administré de façon aléatoire à des hommes atteints d'HBP  
ARI40006 – étude visant à comparer AVODART à un placebo sur une période de 4 ans chez des hommes présentant un risque de cancer de la prostate

Une analyse *a posteriori* des données sur l'utilisation concomitante d'un alphabloquant révèle que la fréquence des manifestations regroupées sous le terme insuffisance cardiaque était plus élevée chez les sujets qui prenaient AVODART® en association avec un alphabloquant (12/1 148, 1,0 %) que chez les sujets qui ne prenaient pas ces agents de façon concomitante : AVODART® sans alphabloquant (18/2 957, 0,6 %), placebo et alphabloquant (1/1 387, < 0,1 %), placebo sans alphabloquant (14/2 739, 0,5 %).

On n'a relevé aucun déséquilibre dans la fréquence globale des effets cardiovasculaires indésirables au cours des ces études. On n'a établi aucun lien de causalité entre le traitement par AVODART® (seul ou en association avec un alphabloquant) et l'insuffisance cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

La prudence est de rigueur quand on administre du dutastéride à des patients qui suivent un traitement au long cours par de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 tels ritonavir, kétoconazole, vérapamil, diltiazem, cimétidine, troléandomycine et ciprofloxacine. D'après les données *in vitro*, les concentrations de dutastéride dans le sang peuvent augmenter en présence d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4.

Le dutastéride n'inhibe pas le métabolisme *in vitro* des substrats modèles des principales isoenzymes humaines du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6 et CYP 3A4) à la concentration de 1 000 ng/mL, soit une concentration 25 fois supérieure aux concentrations sériques à l'état d'équilibre chez l'humain. Les études *in vitro* démontrent que le dutastéride ne déloge pas la warfarine, le diazépam ni la phénytoïne des sites de liaison des protéines plasmatiques, pas plus que ces composés modèles ne délogent le dutastéride.

### Interactions médicament-médicament

**Digoxine :** Dans une étude menée chez 20 volontaires en santé, AVODART<sup>®</sup> administré à raison de 0,5 mg/jour en association avec la digoxine pendant 3 semaines n'a pas altéré les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine à l'état d'équilibre.

**Warfarine :** Dans une étude menée chez 23 volontaires en santé, AVODART<sup>®</sup> administré à raison de 0,5 mg/jour en association avec la warfarine pendant 3 semaines n'a pas altéré les propriétés pharmacocinétiques des isomères S- et R- de la warfarine à l'état d'équilibre, ni l'effet de la warfarine sur le temps de prothrombine.

**Alphabloquants :** Dans le cadre d'une étude avec permutation unique menée chez des volontaires en santé, l'administration de tamsulosine ou de térazosine en association avec AVODART<sup>®</sup> n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'un ou l'autre de ces alphabloquants. Le pourcentage de variation des concentrations de DHT était comparable chez les sujets prenant AVODART<sup>®</sup> seul et chez ceux le prenant avec un alphabloquant.

Un autre essai clinique a porté sur l'administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine à des patients souffrant d'HBP pendant une période de 24 semaines suivie d'un traitement de 12 semaines par l'association dutastéride et tamsulosine ou par le dutastéride en monothérapie. Les résultats émanant de la seconde phase de l'essai n'ont pas révélé d'augmentation de la fréquence des effets indésirables graves ou des abandons dus aux effets indésirables dans le groupe recevant le traitement d'association, par comparaison avec le groupe traité par le dutastéride en monothérapie.

Si AVODART<sup>®</sup> est administré en association avec la tamsulosine, un alphabloquant, voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES.

**Inhibiteurs calciques :** Dans une analyse pharmacocinétique de population, on a noté une diminution de la clairance du dutastéride lorsque celui-ci était administré en association avec le vérapamil (-37 %,  $n = 6$ ) et le diltiazem (-44 %,  $n = 5$ ), deux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4. À l'opposé, aucune diminution de la clairance n'a été constatée lorsque le dutastéride a été administré en association avec l'amlodipine, un autre inhibiteur calcique qui n'est pas un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 (+7 %,  $n = 4$ ).

La diminution de la clairance et l'augmentation subséquente de l'exposition au dutastéride en présence de vérapamil ou de diltiazem ne sont pas considérées significatives du point de vue clinique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

**Cholestyramine :** L'administration d'une dose unique de 5 mg d'AVODART<sup>®</sup> suivie une heure plus tard de l'administration de 12 g de cholestyramine n'a pas modifié la biodisponibilité relative du dutastéride chez 12 volontaires en santé.

**Autre traitement d'association :** Bien qu'aucune étude portant expressément sur les interactions avec d'autres composés n'ait été effectuée, environ 90 % des sujets participant aux trois études clés de phase III sur l'efficacité ont pris AVODART<sup>®</sup> en même temps que d'autres médicaments. Aucune interaction indésirable cliniquement significative n'a pu être attribuée à l'association d'AVODART<sup>®</sup> et d'un traitement concomitant dans les cas où AVODART<sup>®</sup> a été administré en même temps que des antihyperlipidémiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des bêtabloquants, des inhibiteurs calciques, des corticostéroïdes, des diurétiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V et des quinolones.

### **Interactions médicament-aliment**

L'absorption du dutastéride ne se trouve pas modifiée par la prise d'aliments. Les effets des inhibiteurs du CYP 3A4 retrouvés dans les aliments sur la pharmacocinétique du dutastéride n'ont pas fait l'objet d'études. La prudence est de mise lorsque le dutastéride est administré à des patients qui consomment de façon chronique des inhibiteurs du CYP 3A4 que l'on trouve dans les aliments et les boissons comme le jus de

pamplemousse.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les effets des herbes médicinales sur la pharmacocinétique du dutastéride n'ont pas fait l'objet d'études. La prudence est de mise lorsque le dutastéride est administré à des patients qui prennent de façon chronique des herbes médicinales renfermant des inhibiteurs du CYP 3A4 (par ex., du chardon-Marie) ou des inducteurs de la CYP 3A4 (par ex., millepertuis).

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Effets sur l'antigène prostatique spécifique (APS) : Chez les patients traités par AVODART<sup>®</sup>, les concentrations d'APS diminuent généralement avec la réduction du volume de la prostate. On observe une diminution de 20 % de la concentration d'APS au cours du premier mois de traitement chez environ la moitié des sujets. Après 6 mois de traitement, les concentrations d'APS se stabilisent à un niveau représentant près de la moitié des valeurs initiales avant traitement. Les résultats obtenus chez les sujets traités par AVODART<sup>®</sup> pendant une durée maximale de 2 ans montrent que cette réduction de 50 % de l'APS se maintient. En conséquence, il convient d'établir une nouvelle concentration d'APS de départ après 3 à 6 mois de traitement par AVODART<sup>®</sup> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets sur l'antigène prostatique spécifique (APS) et le dépistage du cancer de la prostate).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Adultes de sexe masculin (y compris les hommes âgés)**

##### **Monothérapie**

La dose recommandée d'AVODART<sup>®</sup> (dutastéride) est de une capsule de 0,5 mg par voie orale 1 fois par jour.

##### **Traitement d'association**

La dose recommandée d'AVODART<sup>®</sup> en association avec un alphabloquant est de 1 capsule AVODART<sup>®</sup> (0,5 mg) 1 fois par jour et de 1 capsule de tamsulosine (0,4 mg) une fois par jour.

### **Administration**

On doit avaler les capsules AVODART<sup>®</sup> en entier et ne pas les croquer ni les ouvrir, car tout contact avec le contenu de la capsule pourrait irriter la muqueuse oropharyngée. AVODART<sup>®</sup> peut être pris avec ou sans aliments. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exposition des femmes – risque pour le fœtus de sexe masculin et INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

##### **Insuffisance rénale**

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Cependant, moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre se retrouvant dans l'urine chez l'humain, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les insuffisants rénaux.

##### **Insuffisance hépatique**

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Comme le dutastéride subit un métabolisme considérable et que sa demi-vie est de 3 à 5 semaines, on doit faire preuve de prudence quand on l'administre à des patients atteints d'une maladie hépatique.

##### **Oubli d'une dose**

Si le patient saute une dose, il peut prendre simplement la prochaine dose au moment prévu. Il est inutile de prendre des capsules supplémentaires pour compenser pour les doses qui ont été oubliées.

## SURDOSAGE

**Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**

Dans le cadre d'études où des volontaires recevaient AVODART<sup>®</sup> (dutastéride), des doses quotidiennes uniques de dutastéride atteignant 40 mg/jour (80 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans que cela ait une incidence significative sur l'innocuité du traitement. Au cours des études cliniques, l'administration de doses quotidiennes de 5 mg pendant 6 mois n'a provoqué chez les sujets traités aucun autre effet indésirable par rapport à ceux observés à la dose thérapeutique de 0,5 mg.

Il n'existe aucun antidote spécifique d'AVODART<sup>®</sup>. Dans les cas où l'on soupçonne un surdosage, il convient donc d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien au besoin, en tenant compte de la demi-vie prolongée du dutastéride.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

Le dutastéride, un composé 4-azastéroïde de synthèse, inhibe la conversion de la testostérone en 5 alpha-dihydrotestostérone (DHT). La DHT est l'androgène principalement responsable du développement initial et de l'hypertrophie subséquente de la prostate. La testostérone est convertie en DHT par la 5 alpha-réductase, une enzyme dont il existe deux isoformes, soit le type I et le type II. Les deux types d'isoenzyme sont présents dans la prostate. L'isoenzyme de type I est aussi responsable de la conversion de la testostérone au niveau de la peau et du foie. Par comparaison à ce qui est observé dans un tissu sain, on a constaté que les deux isoenzymes sont surexprimées en présence d'HBP.

Le dutastéride est un inhibiteur compétitif et spécifique des isoenzymes de types I et II de la 5 alpha-réductase avec lesquelles il forme un complexe enzymatique stable. La dissociation de ce complexe, évaluée *in vitro* et *in vivo*, s'avère extrêmement lente. Le dutastéride abaisse les concentrations de DHT et entraîne une diminution du volume de la prostate. Le dutastéride ne se fixe pas au récepteur androgène chez l'humain.

### **Pharmacodynamie**

L'effet maximal de la prise quotidienne de dutastéride sur la réduction du taux de DHT dépend de la dose et s'observe en 1 à 2 semaines. Après l'administration de dutastéride pendant 1 ou 2 semaines à raison de 0,5 mg par jour, les concentrations sériques médianes de DHT ont été réduites de 85 % et de 90 % respectivement.

Chez les patients atteints d'HBP traités par le dutastéride à raison de 0,5 mg par jour pendant 4 ans, la diminution médiane des concentrations sériques de DHT était de 94 % après 1 an, de 93 % après 2 ans et de 95 % après 3 et 4 ans. L'augmentation médiane des concentrations sériques de testostérone était de 19 % après 1 et 2 ans, de 26 % après 3 ans et de 22 % après 4 ans. Les concentrations de testostérone sont restées dans les limites des valeurs physiologiques normales.

Dans une étude menée auprès de patients atteints d'HBP traités par le dutastéride à raison de 5 mg par jour ou par un placebo pendant une durée maximale de 12 semaines avant la résection transurétrale de la prostate, les concentrations moyennes de DHT dans les tissus prostatiques étaient significativement plus faibles chez les patients du groupe dutastéride que chez les patients du groupe placebo (784 et 5 793 pg/g, respectivement,  $p < 0,001$ ). Les concentrations moyennes de testostérone dans les tissus prostatiques étaient significativement plus élevées au sein du groupe dutastéride, comparativement au groupe placebo (2 073 et 93 pg/g, respectivement,  $p < 0,001$ ).

Chez des patients présentant une HBP ( $n = 43$ ) et traités par le dutastéride à raison de 0,5 mg par jour ou par un placebo pendant les trois mois précédant une résection transurétrale de la prostate, la concentration moyenne ajustée de DHT intraprostatique était significativement plus faible dans le groupe sous dutastéride que dans le groupe placebo (0,209 ng/g et 3,23 ng/g, respectivement,  $p < 0,001$ ).

Dans une autre étude, des hommes atteints d'un cancer localisé de la prostate ont reçu une dose d'attaque de dutastéride de 10 mg/jour pendant 7 jours, suivie d'un traitement par le dutastéride à raison de 5 mg/jour pendant une durée maximale de 10 semaines avant de subir une prostatectomie radicale. Les concentrations moyennes de DHT dans les tissus prostatiques étaient considérablement plus faibles chez les patients du groupe dutastéride que chez les patients du groupe placebo (177 et 6 179 pg/g, respectivement).

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Le dutastéride est rapidement absorbé, les concentrations maximales étant atteintes au bout de 1 à 3 heures, et la prise d'aliments ne modifie pas l'absorption du produit. La biodisponibilité absolue est d'environ 60 % par rapport à une perfusion intraveineuse de 2 heures.

**Distribution :** Le dutastéride présente un volume de distribution considérable (300-500 L) et se fixe fortement aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). La demi-vie du dutastéride est de 3 à 5 semaines. Des concentrations sériques à l'état d'équilibre d'environ 40 ng/mL sont atteintes après 6 mois de traitement par le dutastéride à raison de 0,5 mg 1 fois par jour. De même, les concentrations séminales de dutastéride ont atteint l'état d'équilibre après 6 mois. Après 52 semaines de traitement, les concentrations séminales de dutastéride ont atteint 3,4 ng/mL en moyenne (valeurs extrêmes : 0,4-14 ng/mL).

**Métabolisme :** Le dutastéride subit un métabolisme considérable chez l'humain. Des études ont montré que les isoenzymes 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP 3A4) interviennent dans le métabolisme du dutastéride.

**Excrétion :** Le dutastéride et ses métabolites ont été principalement excrétés dans les fèces. Seules des quantités infimes de dutastéride sous forme inchangée ont été trouvées dans l'urine (< 1 %) (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Gériatrie :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. La pharmacocinétique et la pharmacodynamie du dutastéride ont été évaluées chez 36 hommes en bonne santé âgés de 24 à 87 ans après l'administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride. Dans cette étude à dose unique, la demi-vie du dutastéride s'est accrue avec l'âge des patients (elle était approximativement de 170 heures chez les hommes âgés de 20 à 49 ans, de 260 heures chez les hommes âgés de 50 à 69 ans et de 300 heures chez les hommes de plus de 70 ans). Sur les 2 167 hommes traités par le dutastéride dans le cadre des 3 études clés, 60 % étaient âgés de 65 ans et plus et 15 % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité ou à l'efficacité du médicament n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

**Sexe :** AVODART<sup>®</sup> n'est pas indiqué chez les femmes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Race :** L'effet de la race sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié.

**Insuffisance hépatique :** L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié.

**Insuffisance rénale :** L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Cependant, moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre se retrouvant dans l'urine chez l'humain, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les insuffisants rénaux.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le dutastéride pouvant être absorbé par la peau, il est impératif que les femmes et les enfants évitent tout contact avec des capsules non étanches. Si un tel contact se produit, on lavera immédiatement la région touchée à l'eau et au savon (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

AVODART® (dutastéride) est présenté sous forme de capsules gélatineuses molles opaques, de couleur jaune et de forme oblongue, portant sur un côté l'inscription GXCE2 à l'encre rouge. Il est offert en plaquettes alvéolées de 30 capsules.

Chaque capsule perorale contient 0,5 mg de dutastéride dissous dans un mélange de mono-di-glycérides octyliques/capriques et d'hydroxytoluène butylé. La capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : glycérol, gélatine (de sources non porcines certifiées exemptes d'ESB), dioxyde de titane, triglycérides à chaîne moyenne, lécithine et oxyde de fer jaune. Les capsules portent une inscription à l'encre rouge comestible contenant de l'oxyde de fer rouge comme colorant.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

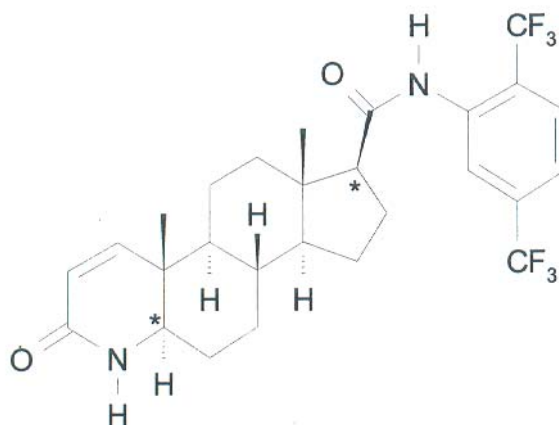
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Dutastéride

Nom chimique : (5 alpha, 17 bêta)-N-{2,5-bi(trifluorométhyl)phényl}-3-oxo-4-azaandrost-1-ène-17-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$  528,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le dutastéride est une poudre de couleur blanche à jaune pâle dont le point de fusion est de 242 à 250 °C. Il est soluble dans l'éthanol (44 mg/mL), le méthanol (64 mg/mL) et le polyéthylèneglycol 400 (3 mg/mL), mais insoluble dans l'eau.

## ESSAIS CLINIQUES

### Monothérapie

#### **Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai**

Le dutastéride à raison de 0,5 mg/jour ( $n = 2\ 167$ ) et un placebo ( $n = 2\ 158$ ) ont été évalués chez des hommes atteints d'HBP dans trois études multicentriques à double insu contrôlées par placebo d'une durée de 2 ans, chacune prolongée sur 2 ans en mode ouvert ( $n = 2\ 340$ ). Plus de 90 % de la population étudiée était de race blanche. Les sujets avaient au moins 50 ans, présentaient un taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS)  $\geq 1,5$  ng/mL et  $< 10$  ng/mL et étaient atteints d'une HBP diagnostiquée sur la base des antécédents médicaux et d'un examen physique, celui-ci ayant notamment mis en évidence une hypertrophie de la prostate ( $\geq 30$  cm<sup>3</sup>) et des symptômes d'HBP allant de modérés à graves selon l'American Urological Association Symptom Index (AUA-SI). La plupart des 4 325 sujets répartis de façon aléatoire pour recevoir soit du dutastéride, soit un placebo ont suivi le traitement à double insu tout au long des 2 premières années (70 % et 67 %, respectivement). La plupart des 2 340 sujets (71 %) participant aux études de prolongation ont suivi le traitement en mode ouvert pendant une période supplémentaire de 2 ans.

#### **Résultats d'étude**

**Effet sur les scores relatifs aux symptômes** : Les symptômes ont été quantifiés au moyen du questionnaire de l'AUA-SI, lequel permet d'évaluer les symptômes urinaires (vidange incomplète, fréquence des mictions, jet intermittent, urgence, faiblesse du jet, effort à la miction et nycturie) sur une échelle de 0 à 5 pour un score total possible de 35. Dans les 3 études clés, le score AUA-SI de départ était d'environ 17 dans les deux groupes de traitement.

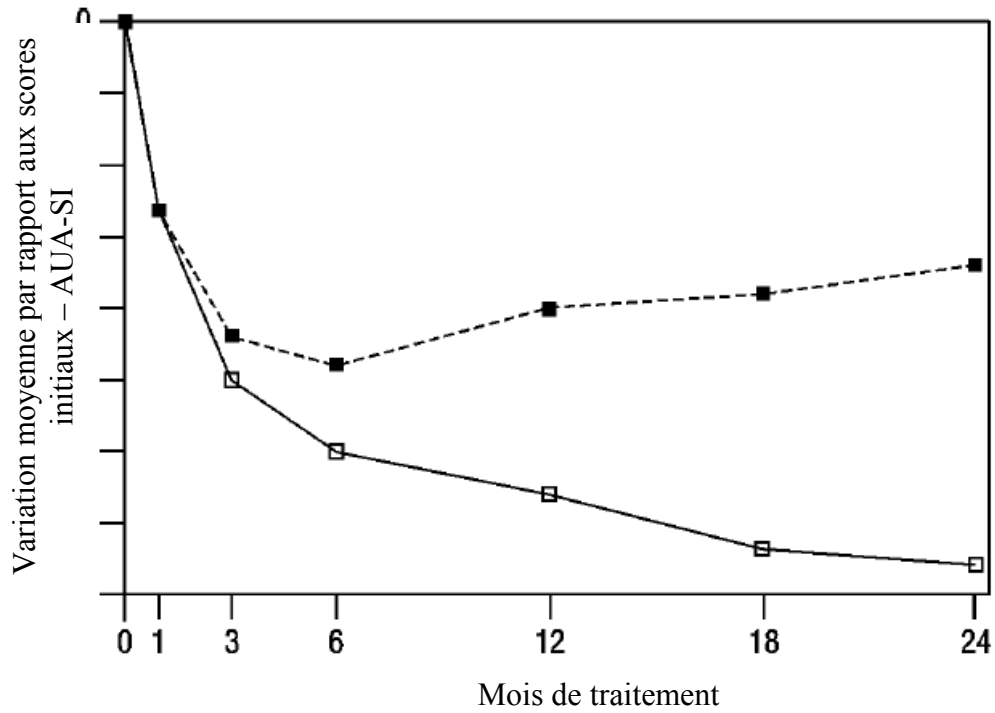
Comparativement aux sujets recevant le placebo, les sujets recevant le dutastéride ont affiché une amélioration statistiquement significative des symptômes dès le 3<sup>e</sup> mois dans l'une des études et à compter du 12<sup>e</sup> mois dans les 2 autres études clés. Les résultats regroupés de 3 études comparatives clés avec le placebo ont révélé au 6<sup>e</sup> mois que le dutastéride était associé à une variation significativement plus marquée par rapport au départ ( $p < 0,001$ ). Au 12<sup>e</sup> mois, pour les 3 études regroupées, la diminution moyenne des scores par rapport aux valeurs de départ sur l'échelle des symptômes AUA-SI était de -3,3 points pour le dutastéride et de 2,0 points pour le placebo, pour un écart moyen de 1,3 entre les deux groupes de traitement (valeurs extrêmes : 1,1 à 1,5 point dans chacune des 3 études,  $p < 0,001$ ). Ces résultats étaient constants dans les 3 études. Au 18<sup>e</sup> mois, la diminution moyenne par rapport aux valeurs de départ était de 3,7 points pour le dutastéride et de 2,1 points pour le placebo, pour un écart moyen de 1,6 (valeurs extrêmes : 1,4 à 1,9 point dans chacune des 3 études,  $p < 0,001$ ). Au 24<sup>e</sup> mois, la diminution moyenne par rapport aux valeurs de départ était de 3,8 points pour le dutastéride et de 1,7 point pour le placebo, pour un écart moyen de 2,1 (valeurs extrêmes : 1,9 à 2,2 points dans chacune des 3 études,  $p < 0,001$ ) (voir la Figure 1). Un soulagement soutenu des symptômes a également été observé durant les périodes de

prolongation de 2 ans en mode ouvert. Dans le cas des sujets qui ont poursuivi le traitement par le dutastéride, le changement du score AUA-SI du 24<sup>e</sup> au 48<sup>e</sup> mois était statistiquement significatif ( $p < 0,001$ ). Au 48<sup>e</sup> mois, la diminution moyenne du score AUA-SI par rapport aux valeurs de départ, pour les 3 études regroupées, était de 6,5 points pour les sujets ayant reçu un traitement continu par le dutastéride pendant les 48 mois et de 5,6 points pour les sujets ayant reçu le placebo pendant 24 mois, suivi d'un traitement par le dutastéride pendant 24 mois (voir la Figure 2).

Ces études prospectives visaient à évaluer les effets du traitement sur les symptômes, en fonction de la taille initiale de la prostate. Chez les hommes dont la prostate avait un volume de 40 cm<sup>3</sup> ou plus, la diminution moyenne était de 3,8 points au sein du groupe dutastéride et de 1,6 point au sein du groupe placebo, l'écart moyen entre les deux groupes étant de 2,2 au 24<sup>e</sup> mois. Chez les hommes dont la prostate avait un volume de moins de 40 cm<sup>3</sup>, la diminution moyenne était de 3,7 points au sein du groupe dutastéride et de 2,2 points au sein du groupe placebo, l'écart moyen entre les deux groupes étant de 1,5 au 24<sup>e</sup> mois.

La Figure 1 représente les données AUA-SI de phase III regroupées, pour le 24<sup>e</sup> mois. La Figure 2 représente tous les sujets de l'étude sur 48 mois. Au terme de la première période de 2 ans, tous les sujets qui continuaient de participer à l'étude sont passés à un traitement ouvert par le dutastéride.

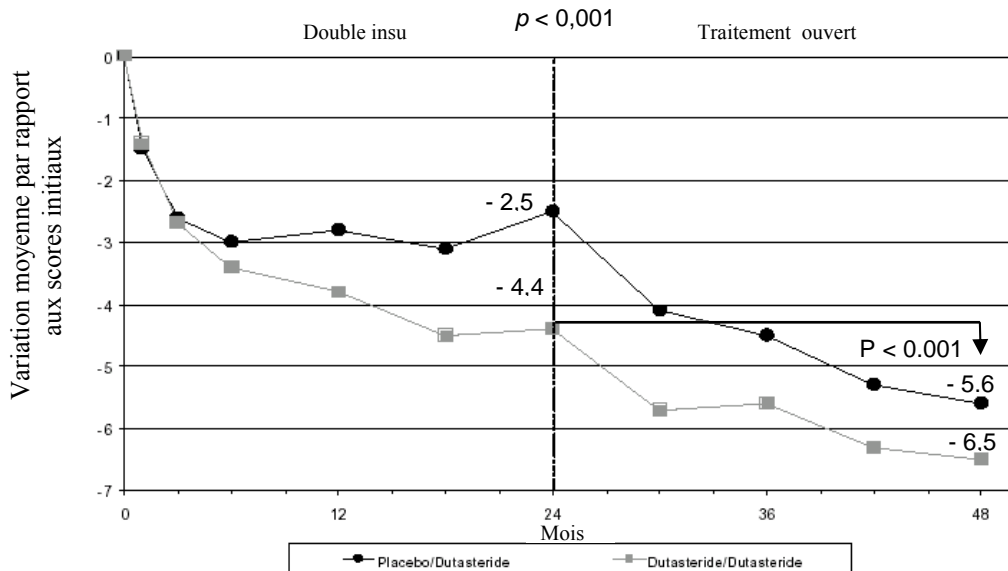
**Figure 1. Variation du score AUA-SI\* par rapport aux valeurs initiales (données regroupées des 3 études clés)**



■	Placebo	<i>n</i> = 2 122	<i>n</i> = 2 123	<i>n</i> = 2 123	<i>n</i> = 2 123
□	Dutastéride	<i>n</i> = 2 122	<i>n</i> = 2 122	<i>n</i> = 2 122	<i>n</i> = 2 122

\* L'échelle s'étend de 0 à 35.

**Figure 2. Variation moyenne du score AUA-SI\* par rapport aux valeurs initiales (données regroupées de l'ensemble de la population de l'étude\*\* en mode ouvert)**



P/D	n =	1 152	1 144	1 143	1 145	1 116	1 132	1 139	1 038	944	848	794
D/D	n =	1 188	1 180	1 180	1 174	1 159	1 173	1 165	1 100	1 018	910	860

Tous les sujets sont passés au traitement ouvert par le dutastéride pour les mois 24 à 48.

\* L'AUA-SI (American Urological Association Symptom Index) est un questionnaire à 7 items assorti d'un score maximal de 35. Les critères d'admissibilité comprenaient un score de dépistage  $\geq 12$  (symptômes modérés à sévères). Une diminution du score correspond à une amélioration des symptômes.

\*\* Population en intention de traiter

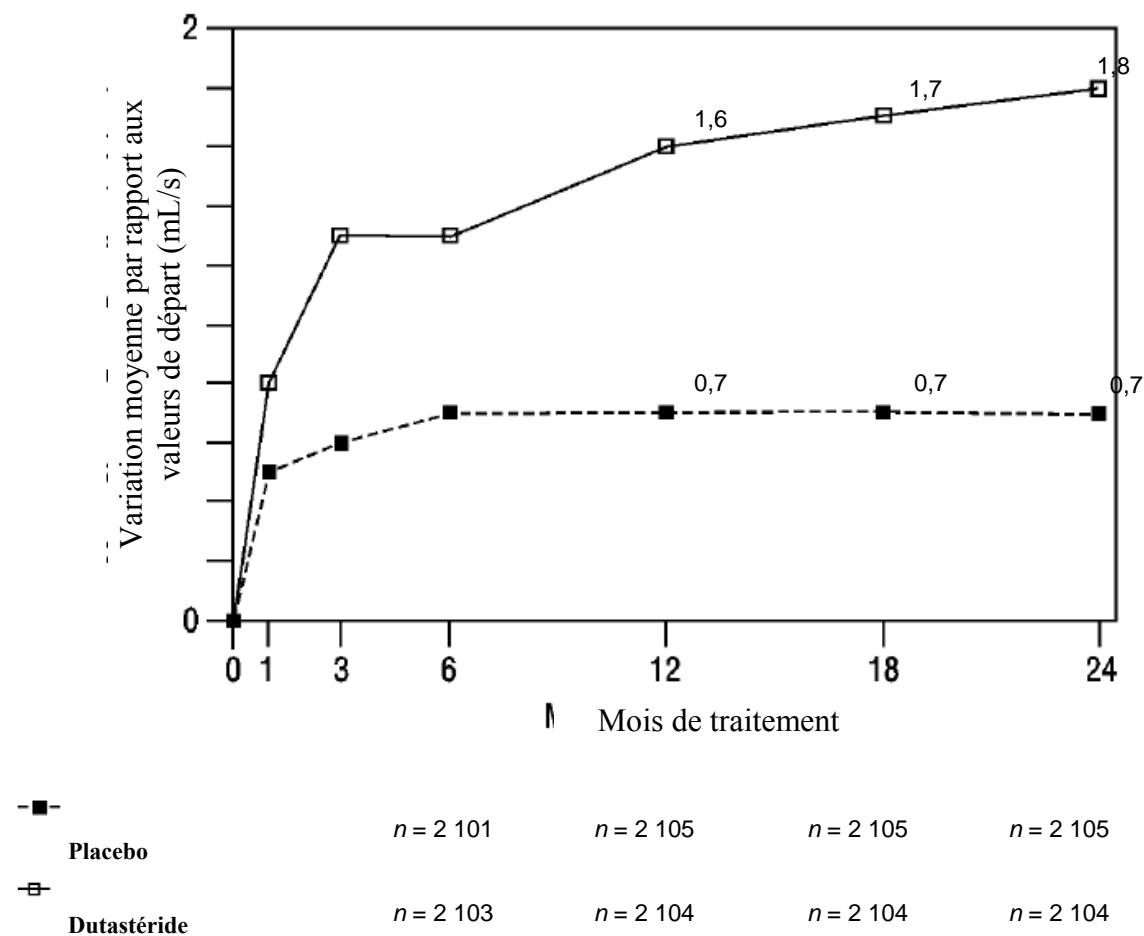
### ***Q<sub>max</sub> (débit urinaire maximal)***

L'un des critères d'admissibilité était un débit urinaire maximal moyen (Q<sub>max</sub>) de 15 mL/s ou moins. La valeur Q<sub>max</sub> de départ, pour les 3 études clés, était d'environ 10 mL/s.

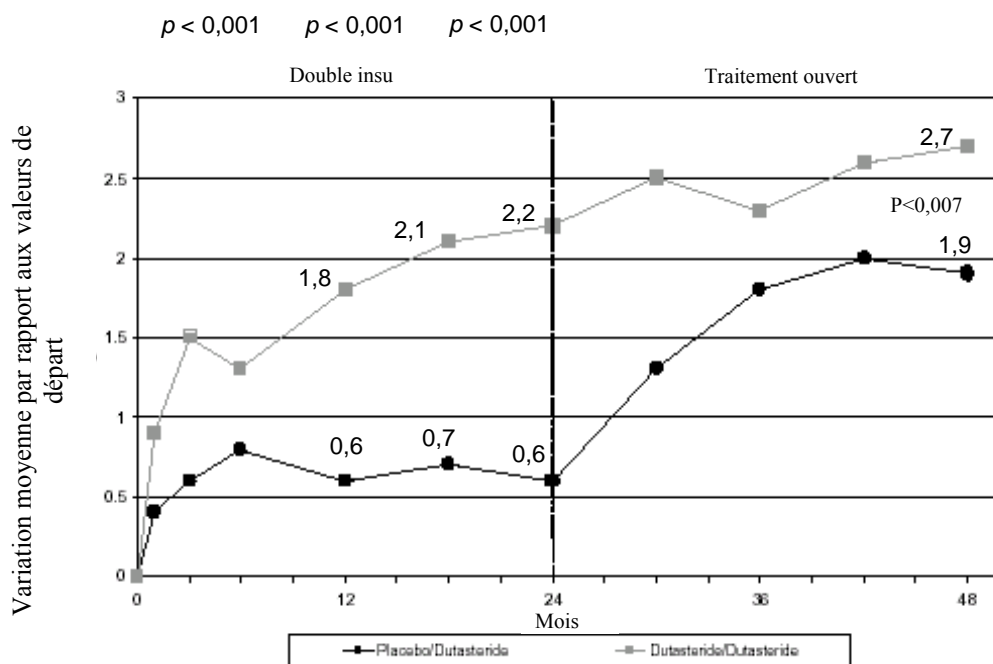
Les différences entre les deux groupes étaient statistiquement significatives entre le départ et le 3<sup>e</sup> mois, dans chacune des trois études, et ces différences se sont maintenues jusqu'au 12<sup>e</sup> mois. Au 12<sup>e</sup> mois, l'augmentation moyenne du Q<sub>max</sub> dans les trois études regroupées a atteint 1,6 mL/s pour le dutastéride et 0,7 mL/s pour le placebo; la différence moyenne (dutastéride moins placebo) a été de 0,8 mL/s (valeurs extrêmes : 0,7-1,0 mL/s dans chacune des trois études,  $p < 0,001$ ). Au 18<sup>e</sup> mois, l'augmentation moyenne du Q<sub>max</sub> était de 1,7 mL/s pour le dutastéride et 0,7 mL/s pour le placebo, pour une différence moyenne de 1,0 mL/s (valeurs extrêmes : 0,8-1,1 mL/s dans chacune des trois études,  $p < 0,001$ ). Au 24<sup>e</sup> mois, l'augmentation moyenne du Q<sub>max</sub> a atteint 1,8 mL/s pour le dutastéride et 0,7 mL/s pour le placebo, pour une différence moyenne de 1,1 mL/s (valeurs extrêmes : 1,0-1,2 mL/s dans chacune des trois études,  $p < 0,001$ ) (voir

la Figure 3). L'augmentation du débit urinaire maximal observée pendant les 2 premières années du traitement à double insu s'est maintenue durant les périodes de prolongation de 2 ans en mode ouvert. Dans le cas des sujets qui ont poursuivi le traitement par le dutastéride, l'augmentation moyenne du  $Q_{\max}$  du 24<sup>e</sup> au 48<sup>e</sup> mois était statistiquement significative ( $p \leq 0,007$ ). Au 48<sup>e</sup> mois, l'augmentation moyenne du débit urinaire maximal par rapport aux valeurs initiales, pour les 3 études regroupées, était de 2,7 mL/s pour les sujets ayant reçu un traitement continu par le dutastéride pendant 48 mois et de 1,9 mL/s pour les sujets ayant reçu le placebo pendant 24 mois, suivi d'un traitement par le dutastéride pendant 24 mois (voir la Figure 4).

**Figure 3. Variation du  $Q_{\max}$  par rapport aux valeurs initiales (données regroupées des études clés)**



**Figure 4. Variation moyenne du  $Q_{max}$  (mL/s) par rapport aux valeurs initiales (données regroupées de l'ensemble de la population de l'étude en mode ouvert)**



Mois	0	1	3	6	12	18	24	30	36	42	48
P/D n =	1 152	1 116	1 101	1 094	1 106	1 065	1 066	941	863	770	734
D/D n =	1 188	1 153	1 150	1 137	1 133	1 119	1 125	989	952	839	797

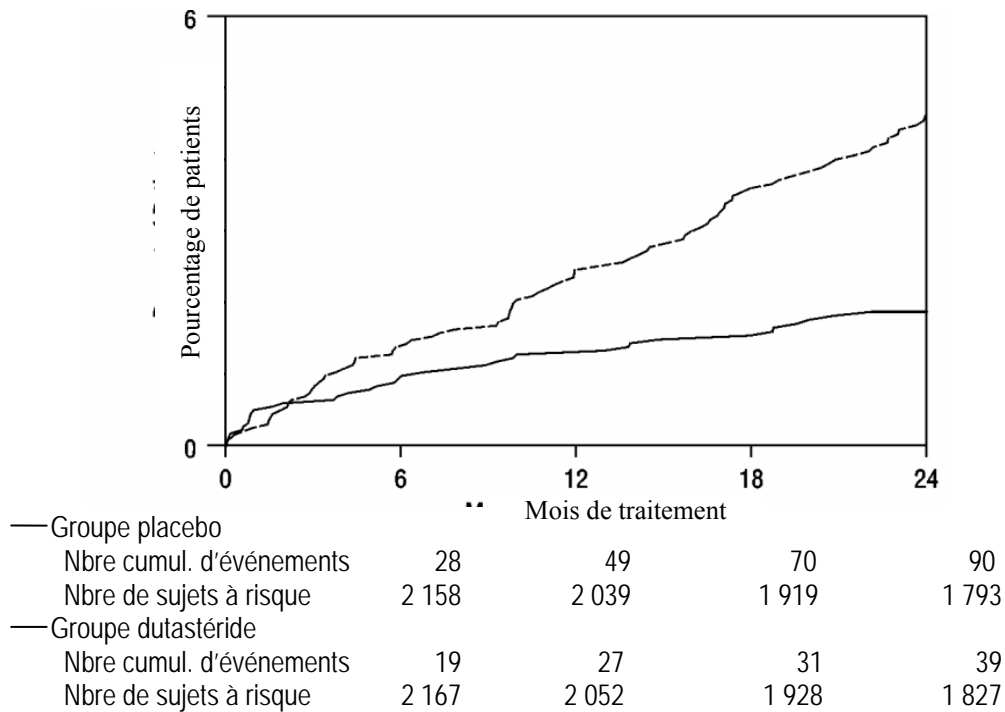
Tous les sujets sont passés au traitement ouvert par le dutastéride pour les mois 24 à 48.

### Rétention urinaire aiguë et intervention chirurgicale

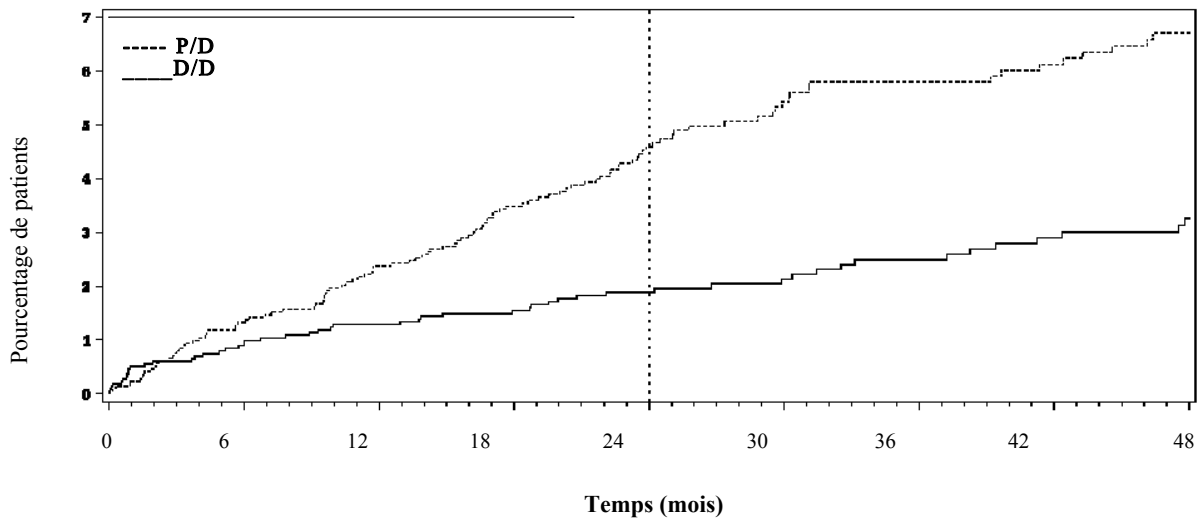
Après deux années de traitement, l'efficacité a également été évaluée au moyen de la fréquence des cas de rétention urinaire aiguë nécessitant l'installation d'un cathéter et des interventions chirurgicales urologiques associées à l'HBP. Comparativement au placebo, AVODART® a été associé à une fréquence significativement moindre d'un point de vue statistique de rétention urinaire aiguë (1,8 % avec AVODART® vs 4,2 % avec le placebo,  $p < 0,001$ ; réduction du risque de 57 %, IC à 95 % : [38-71 %]) ainsi qu'à une fréquence significativement moindre d'interventions chirurgicales (2,2 % avec AVODART® vs 4,1 % avec le placebo,  $p < 0,001$ ; réduction du risque de 48 %, IC à 95 % : [26-63 %]) (Voir les Figures 5a et 6a). Une fois les données regroupées, la fréquence de rétention urinaire aiguë chez les sujets traités par le dutastéride a été faible durant la période de traitement en mode ouvert (mois 24-48), avec une fréquence de 1,9 % chez le groupe qui recevait auparavant le placebo (groupe P/D) et de 1,2 % chez le groupe qui recevait auparavant le dutastéride (groupe D/D). Par comparaison avec le groupe P/D, le groupe D/D a présenté une baisse de 40 % du risque de rétention urinaire aiguë, mais cette

réduction n'était pas statistiquement significative (voir la Figure 6b). La fréquence globale des interventions chirurgicales associées à l'HBP chez les sujets traités par le dutastéride a été faible au cours de la période de traitement de 24 mois en mode ouvert (mois 24-48), avec une fréquence de 0,8 % aussi bien chez le groupe qui recevait auparavant le placebo (groupe P/D) que chez le groupe qui recevait auparavant le dutastéride (groupe D/D) (voir la Figure 7b). Une liste des interventions chirurgicales associées à l'HBP est fournie au Tableau 4.

**Figure 5a. Pourcentage de sujets ayant présenté une rétention urinaire aiguë sur une période de 24 mois (données regroupées des études clés)**



**Figure 5b. Pourcentage de sujets ayant présenté une rétention urinaire aiguë sur une période de 48 mois (données regroupées des études clés)**

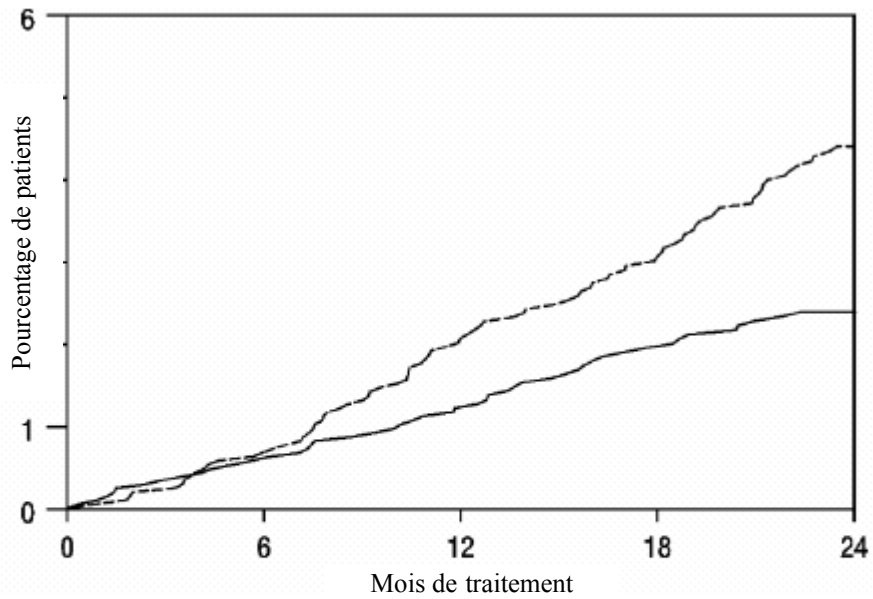


	Temps (mois)							
	6	12	18	24	30	36	42	48
<b>P/D 0,5 mg*</b>								
Nbre cumul. d'événements	13	40	59	85	90	95	96	98
Nbre de sujets à risque	2 158	2 057	1 944	1 823	1 587	1 070	956	866
<b>D/D 0,5 mg*</b>								
Nbre cumul. d'événements	12	25	39	47	50	52	56	57
Nbre de sujets à risque	2 167	2 064	1 944	1 846	1 651	1 125	1 033	930

\* P/D = Placebo/Dutasteride (0,5 mg)

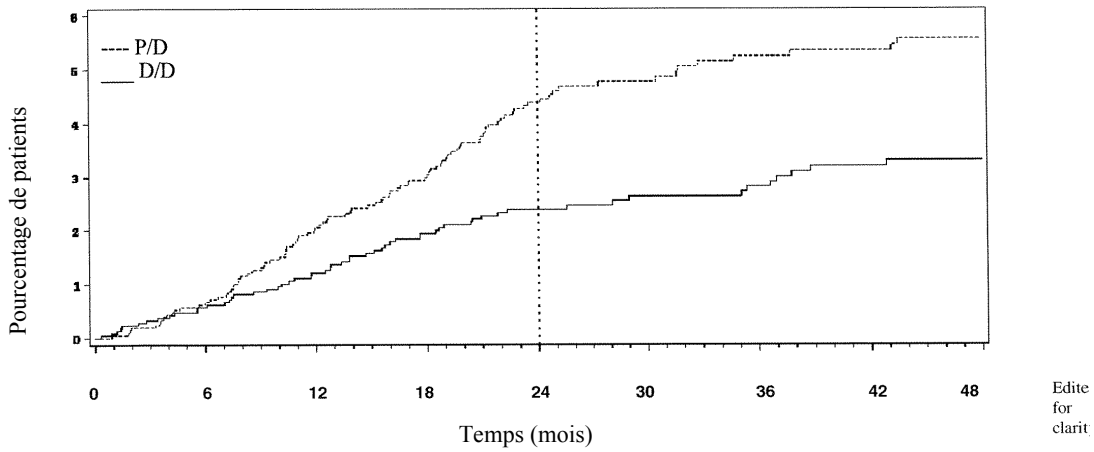
\* D/D = Dutastéride (0,5 mg)/Dutastéride (0,5 mg)

**Figure 6a. Pourcentage de sujets devant subir une intervention chirurgicale liée à l'HBP sur une période de 24 mois (données regroupées des études clés)**



— Groupe placebo				
Nbre cumul. d'événements	13	40	59	89
Nbre de sujets à risque	2 158	2 057	1 944	1 823
— Groupe dutastéride				
Nbre cumul. d'événements	12	25	39	47
Nbre de sujets à risque	2 167	2 064	1 944	1 846

**Figure 6b. Pourcentage de sujets devant subir une intervention chirurgicale liée à l'HBP sur une période de 48 mois (données regroupées des études clés)**



P/D 0,5 mg*	6	12	18	24	30	36	42	48
Nbre cumul. d'événements	13	40	59	85	90	95	96	98
Nbre de sujets à risque	2 158	2 057	1 944	1 823	1 587	1 070	956	866
D/D 0,5 mg*								
Nbre cumul. d'événements	12	25	39	47	50	52	56	57
Nbre de sujets à risque	2 167	2 064	1 944	1 846	1 651	1 125	1 033	930

\* P/D = Placebo/Dutastéride (0,5 mg)

\* D/D = Dutastéride (0,5 mg)/Dutastéride (0,5 mg)

**Tableau 4. Interventions chirurgicales sur une période de 48 mois (ensemble de la population en intention de traiter des études à double insu et en mode ouvert)**

Première intervention chirurgicale liée à l'HBP	Double insu		Mode ouvert	
	Placebo	Dutastéride	Placebo/ Dutastéride	Dutastéride/ Dutastéride
	<i>n</i> = 2 158 Nbre (%)	<i>n</i> = 2 167 Nbre (%)	<i>n</i> = 1 152 Nbre (%)	<i>n</i> = 1 188 Nbre (%)
Réséction endoscopique de la prostate	65 (3,01)	26 (1,20)	2 (0,17)	3 (0,25)
Réséction transurétrale de la prostate	4 (0,19)	7 (0,32)	0 (0)	0 (0)
Prostatectomie au laser	3 (0,14)	2 (0,09)	0 (0)	0 (0)
Prostatectomie	3 (0,14)	3 (0,14)	0 (0)	0 (0)
Thérapie transurétrale à micro-ondes	2 (0,09)	2 (0,09)	3 (0,26)	3 (0,25)
Thermothérapie	0 (0)	2 (0,09)	0 (0)	0 (0)
Électroréséction de la prostate	2 (0,09)	0 (0)	1 (0,09)	0 (0)
Prostatectomie ouverte	2 (0,09)	0 (0)	1 (0,09)	0 (0)
Prostatectomie rétropubienne	2 (0,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prostatectomie transvésicale	1 (0,05)	1 (0,05)	0 (0)	0 (0)
Adénectomie (prostate)	1 (0,05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prostatectomie suspubienne	0 (0)	1 (0,05)	0 (0)	0 (0)
Prostatectomie partielle	0 (0)	0 (0)	1 (0,09)	0 (0)
Adénectomie	0 (0)	1 (0,05)	0 (0)	0 (0)
Hyperthermie par micro-ondes	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,08)
Autres	4 (0,19)	2 (0,09)	1 (0,09)	1 (0,08)

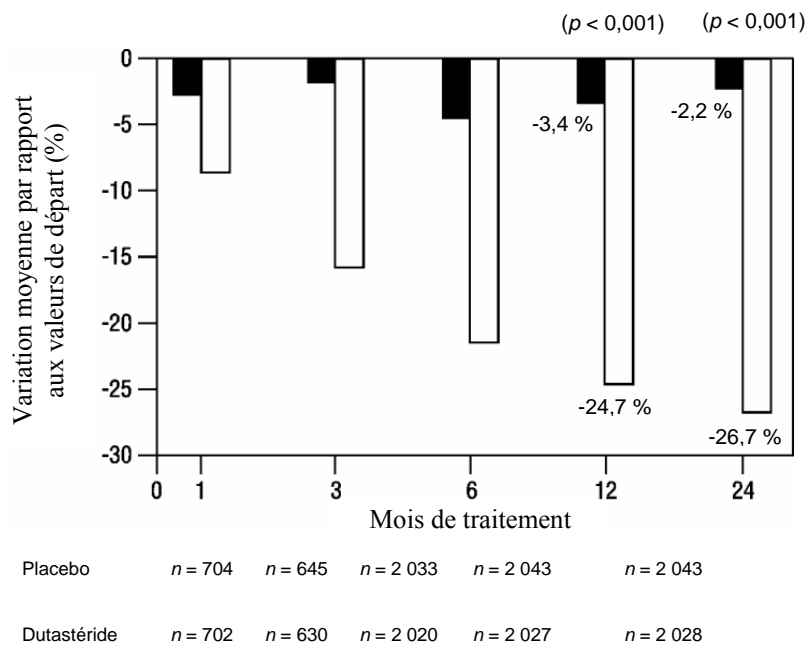
### ***Volume prostatique***

Un volume prostatique (mesuré par échographie transrectale) d'au moins 30 cm<sup>3</sup> représentait l'un des critères d'admissibilité. Le volume prostatique moyen de départ était d'environ 54 cm<sup>3</sup>.

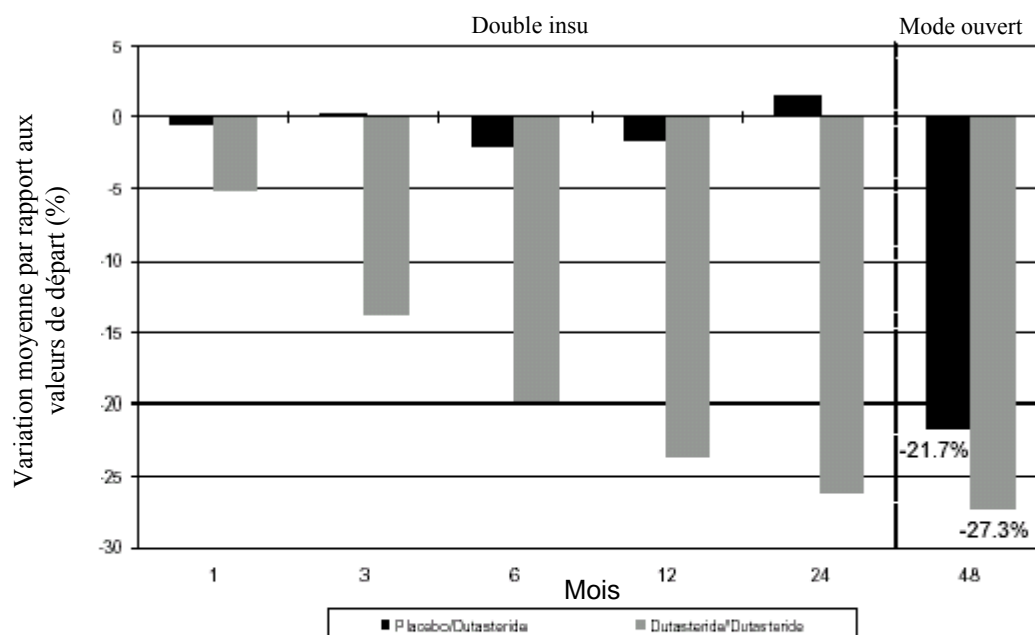
Des variations statistiquement significatives ont été notées entre les groupes dutastéride et placebo dès la première mesure du volume prostatique effectuée après le début du traitement dans chacune des études (mois 1, mois 3 ou mois 6), et ces variations ont persisté jusqu'au 24<sup>e</sup> mois. Au 12<sup>e</sup> mois, le pourcentage moyen de variation du volume de la prostate au sein des populations regroupées des 3 études était de -24,7 % chez les sujets traités par le dutastéride et de -3,4 % chez les sujets traités par placebo; l'écart moyen (dutastéride moins placebo) était de -21,3 % (valeurs extrêmes : -21,0 % à -21,6 % dans chacune des 3 études,  $p < 0,001$ ). Au 24<sup>e</sup> mois, le pourcentage moyen de variation du volume de la prostate au sein des populations regroupées des 3 études était de -26,7 % chez les sujets traités par le dutastéride et de -2,2 % chez les sujets traités par placebo, pour un écart moyen de 24,5% (valeurs extrêmes : 24,0 % à 25,1 % dans

chacune des 3 études,  $p < 0,001$ ) (voir la Figure 7). La diminution du volume prostatique observée durant les 2 premières années de traitement à double insu s'est maintenue durant la période supplémentaire de 2 ans de traitement en mode ouvert. Au 48<sup>e</sup> mois, le pourcentage moyen de variation du volume prostatique par rapport aux valeurs de départ, pour les 3 études regroupées, était de -27,3 % pour les sujets ayant reçu un traitement continu par le dutastéride pendant 48 mois et de -21,7 % pour les sujets ayant reçu le placebo pendant 24 mois, suivi d'un traitement par le dutastéride pendant 24 mois (voir la Figure 8).

**Figure 7 Pourcentage de variation du volume prostatique par rapport aux valeurs de départ (données regroupées des études clés)**



**Figure 8 Pourcentage moyen de variation du volume prostatique par rapport aux valeurs de départ (données regroupées de l'ensemble de la population des études à double insu et en mode ouvert)**



Mois	0	1	3	6	12	24	48
P/D n =	1 152	391	383	1 138	1 136	1 134	734
D/D n =	1 188	409	375	1 172	1 174	1 175	796

Tous les sujets sont passés au traitement ouvert par le dutastéride pour les mois 24 à 48.

Sommaire des études cliniques : Les données émanant de 3 vastes études bien contrôlées portant sur l'efficacité d'AVODART® démontrent que le traitement par AVODART® (0,5 mg 1 fois par jour) réduit à la fois le risque de rétention urinaire aiguë et le risque d'intervention chirurgicale due à l'HBP comparativement à un placebo, atténue les symptômes associés à l'HBP, réduit le volume prostatique et accroît le débit urinaire maximal. Ces données semblent indiquer qu'AVODART® interrompt le processus pathologique de l'HBP chez les hommes qui présentent une hypertrophie de la prostate.

### *Études sur une association médicamenteuse*

#### **Étude SMART (ARI40002)**

AVODART® a été utilisé en association avec la tamsulosine, un antagoniste des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques, sur une période pouvant atteindre 36 semaines dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu avec groupes parallèles menée chez 327 sujets. Après 24 semaines de traitement d'association, environ 50 % des sujets n'ont

plus reçu de tamsulosine. Soixante-dix-sept pour cent des sujets qui ont continué de prendre AVODART<sup>®</sup> en monothérapie se sentaient aussi bien ou mieux 6 semaines après le retrait de la tamsulosine, et 93 % d'entre eux présentaient une maîtrise soutenue des symptômes 12 semaines après le retrait. La maîtrise des symptômes a été proportionnellement un peu plus soutenue chez les sujets qui ont poursuivi le traitement d'association (91 % vs 77 % après 30 semaines). Les deux schémas thérapeutiques ont été bien tolérés (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

### **Traitement d'association avec un alphabloquant (étude CombAT [ARI40005])**

#### **Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai**

L'étude CombAT, actuellement en cours, est une étude multicentrique, à double insu, d'une durée de 4 ans dans laquelle 4 844 hommes reçoivent, après répartition aléatoire, soit le traitement d'association (AVODART<sup>®</sup> à 0,5 mg/jour plus la tamsulosine à 0,4 mg/jour,  $n = 1\ 610$ ) soit AVODART<sup>®</sup> seul ( $n = 1\ 623$ ) soit la tamsulosine seule ( $n = 1\ 611$ ). Le principal critère d'évaluation à 2 ans est la variation du score IPSS (International Prostate Symptom Score) par rapport au départ et à 4 ans, la réduction du risque de rétention urinaire aiguë ou de chirurgie liée à l'HBP. Les résultats présentés ci-dessous proviennent de données recueillies après deux années de traitement de cette étude d'une durée de quatre ans. On ne connaîtra les résultats sur la progression de l'HBP/les événements qu'après la 4<sup>e</sup> année de l'étude CombAT.

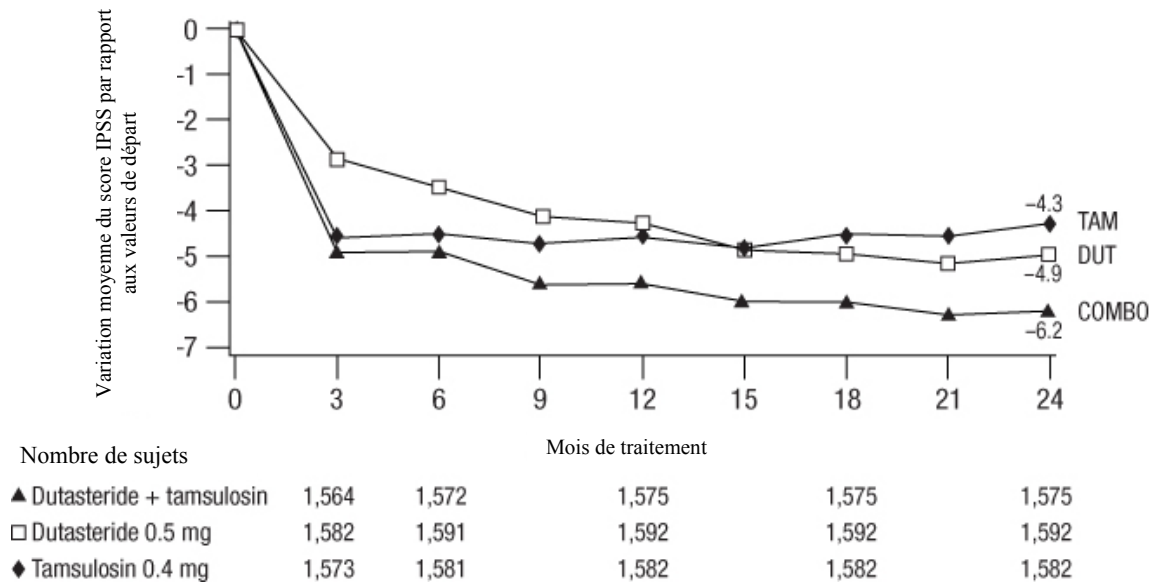
La population à l'étude était de race blanche dans une proportion de 88 %. Environ 52 % des sujets avaient déjà été exposés à un traitement par un inhibiteur de la 5 alpha-réductase ou par un alphabloquant. Les sujets étaient âgés d'au moins 50 ans, présentaient un taux sérique d'APS  $\geq 1,5$  ng/mL mais  $< 10,0$  ng/mL et étaient atteints d'une HBP diagnostiquée sur la base des antécédents médicaux et d'un examen physique, celui-ci ayant notamment mis en évidence une hypertrophie de la prostate ( $\geq 30$  cm<sup>3</sup>) et des symptômes d'HBP allant de modérés à sévères selon le score IPSS. Les sujets ayant des antécédents ou des signes de cancer de la prostate ou ayant subi une chirurgie prostatique antérieure ont été exclus. La plupart des sujets répartis au hasard (79 %) ont suivi le traitement à double insu pendant 2 ans et la proportion était comparable dans les trois groupes de traitement : traitement d'association (79 %), AVODART<sup>®</sup> seul (80 %) et tamsulosine seule (79 %), respectivement.

#### **Résultats d'étude**

**Effet sur les scores relatifs aux symptômes :** Les symptômes ont été quantifiés au moyen des 7 premières questions de l'IPSS (identique au questionnaire de l'AUA-SI). Le score initial était d'environ 16,4 points dans chaque groupe de traitement. Au mois 24, le traitement d'association s'est révélé supérieur sur le plan statistique à chaque agent en monothérapie. Cette différence a été manifeste au mois 9 et s'est poursuivie jusqu'au mois 24. Au mois 24, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales ( $\pm$ É.-T.) du score IPSS était de -6,2 ( $\pm 7,14$ ) pour le traitement d'association, de -4,9 ( $\pm 6,81$ ) pour AVODART<sup>®</sup> seul, et de -4,3 ( $\pm 7,01$ ) pour la tamsulosine seule, la différence moyenne entre le traitement d'association et AVODART<sup>®</sup> seul étant de -1,3 point ( $p < 0,001$ ), et

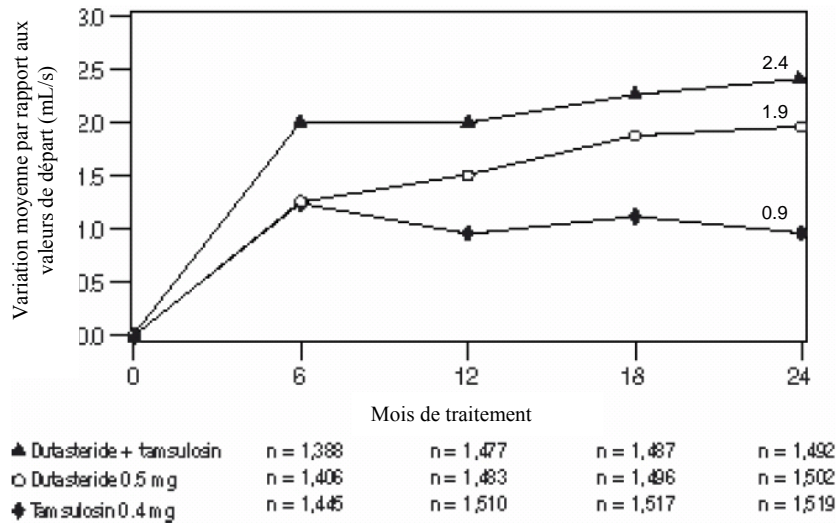
entre le traitement d'association et la tamsulosine seule de -1,8 point ( $p < 0,001$ ). Voir la Figure 9.

**Figure 9. Variation du score IPSS par rapport aux valeurs initiales (étude CombAT)**



**Effet sur le débit urinaire maximal ( $Q_{max}$ ) :** Au départ, le  $Q_{max}$  était d'environ 10,7 mL/s dans chaque groupe de traitement. Le traitement d'association s'est avéré statistiquement supérieur à chacun des agents employés en monothérapie au regard de l'augmentation du  $Q_{max}$  au mois 24. Cette différence a été observée à compter du mois 6 et s'est poursuivie jusqu'au mois 24. Au 24<sup>e</sup> mois, l'augmentation moyenne du  $Q_{max}$  par rapport aux valeurs initiales ( $\pm$ É.-T.) a atteint 2,4 ( $\pm$ 5,26) mL/s pour le traitement d'association, 1,9 ( $\pm$ 5,10) mL/s pour AVODART<sup>®</sup> et 0,9 ( $\pm$ 4,57) mL/s pour la tamsulosine, la différence moyenne entre le traitement d'association et AVODART<sup>®</sup> étant de 0,5 mL/s ( $p = 0,003$ ), et entre le traitement d'association et la tamsulosine, de 1,5 mL/s ( $p < 0,001$ ). Voir la figure 10.

**Figure 10** Variation du  $Q_{\max}$  par rapport aux valeurs initiales (étude CombAT)



**Effet sur le volume de la prostate :** Le volume moyen de la prostate au début de l'étude était d'environ 55 cm<sup>3</sup>. Au 24<sup>e</sup> mois, les variations moyennes, en pourcentage, du volume de la prostate par rapport aux valeurs initiales ( $\pm$ É.-T.) étaient de -26,9 % ( $\pm$ 22,57) pour le traitement d'association, de -28,0 % ( $\pm$ 24,88) pour AVODART<sup>®</sup> et de 0 % ( $\pm$ 31,14) pour la tamsulosine, l'écart moyen entre le traitement d'association et AVODART<sup>®</sup> étant de 1,1 % ( $p = N.S.$ ) et entre le traitement d'association et la tamsulosine, de -26,9 % ( $p < 0,001$ ).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le dutastéride s'administre par voie orale sous forme de solution contenue dans des capsules gélatineuses molles. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 0,5 mg de dutastéride (1 capsule), le délai d'obtention des concentrations sériques maximales de dutastéride est de 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 60 % par rapport à une perfusion intraveineuse de 2 heures. La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité du dutastéride.

Le dutastéride présente un volume de distribution considérable (300-500 L) et se fixe fortement aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). Après la prise quotidienne, les concentrations sériques de dutastéride représentent 65 % de la concentration à l'état d'équilibre après 1 mois et environ 90 % après 3 mois.

Des concentrations sériques à l'état d'équilibre d'environ 40 ng/mL ont été atteintes après 6 mois de traitement à raison de 0,5 mg 1 fois par jour. De même, les concentrations séminales de dutastéride ont atteint l'état d'équilibre après 6 mois. Après 52 semaines de traitement, les concentrations séminales de dutastéride ont atteint 3,4 ng/mL en moyenne (valeurs extrêmes : 0,4-14 ng/mL). La concentration séminale de dutastéride représentait

en moyenne 11,5 % du taux sérique.

*In vitro*, le dutastéride est métabolisé par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> humain, qui le transforme en deux métabolites mineurs monohydroxylés. Les isoenzymes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 et CYP 2D6 ne métabolisent toutefois pas le dutastéride. Dans le sérum humain, une fois l'état d'équilibre atteint, le dutastéride sous forme inchangée, 3 métabolites majeurs (4'-hydroxydutastéride, 1,2-dihydrodutastéride et 6-hydroxydutastéride) et 2 métabolites mineurs (6,4'-dihydroxydutastéride et 15-hydroxydutastéride) étaient décelables par spectrométrie de masse. Les cinq métabolites du dutastéride présents dans le sérum humain ont été décelés dans le sérum du rat; cependant, les caractéristiques stéréochimiques des ajouts hydroxyles en position 6 et 15 des métabolites chez l'humain et le rat sont inconnues.

Le dutastéride subit un métabolisme considérable chez l'humain. Après l'administration de dutastéride par voie orale à raison de 0,5 mg/jour jusqu'à l'état d'équilibre chez l'humain, de 1,0 % à 15,4 % (moyenne de 5,4 %) de la dose administrée se trouve excrétée sous forme inchangée dans les fèces. La fraction restante est excrétée dans les fèces sous la forme de 4 métabolites majeurs composés à 39 %, à 21 %, à 7 % et à 7 % respectivement d'éléments d'origine médicamenteuse et de 6 métabolites mineurs (à moins de 5 % chacun). Seules des quantités infimes de dutastéride sous forme inchangée (moins de 0,1 % de la dose) sont décelables dans l'urine humaine.

Aux concentrations thérapeutiques, la demi-vie terminale du dutastéride est de 3 à 5 semaines. Les concentrations sériques de DHT, corrélées avec l'effet clinique, reviennent aux valeurs initiales (aucun effet clinique) en moins de 4 mois environ après l'arrêt du traitement.

La pharmacocinétique du dutastéride se caractérise par un processus d'absorption de premier ordre et deux voies d'élimination parallèles, l'une saturable (liée à la concentration), l'autre non (indépendante de la concentration). À de faibles concentrations sériques (moins de 3 ng/mL), le dutastéride est rapidement éliminé par les deux voies parallèles. Des doses uniques de 5 mg ou moins ont présenté une clairance rapide et une courte demi-vie, allant de 3 à 9 jours. À des concentrations sériques dépassant 3 ng/mL, le dutastéride subit une élimination linéaire lente et possède une demi-vie de 3 à 5 semaines. Aux concentrations thérapeutiques, après l'administration répétée d'une dose de 0,5 mg/jour, une clairance lente domine le tableau et la clairance totale se révèle linéaire et indépendante de la concentration. Une analyse de la proportionnalité des doses de la gamme posologique (0,5 mg-5,0 mg) faite le 1<sup>er</sup> et le 28<sup>e</sup> jour a indiqué que la pharmacocinétique du dutastéride était indépendante de la dose.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Dans les études de toxicité aiguë portant sur l'administration perorale du dutastéride, la dose maximale non létale (DMNL) a été > 2 000 mg/kg chez la souris et > 1 500 mg/kg

chez le rat, ce qui représente respectivement une dose 200 000 et 150 000 fois plus élevée que la dose thérapeutique recommandée de 0,01 mg/kg (0,5 mg/jour pour un sujet de 50 kg). L'administration intrapéritonéale a entraîné une polysérite aiguë attribuable aux propriétés irritantes de l'excipient (PEG 400 et Tween 80 à 0,1% M/V) et exacerbée par la présence du dutastéride, en raison des propriétés physiques du composé. On n'a donc pu déterminer la DMNL intrapéritonéale chez l'une ou l'autre espèce.

L'administration perorale et intrapéritonéale aiguë de dutastéride à des souris et à des rats n'a entraîné aucun signe de toxicité non équivoque au niveau d'un organe cible. Une réduction du volume prostatique et de la taille des vésicules séminales accompagnée de changements microscopiques a été observée principalement chez les mâles traités et concorde avec une diminution des concentrations de dihydrotestostérone (DHT) résultant de l'activité du dutastéride en tant qu'inhibiteur de la 5 alpha-réductase (5AR).

### **Toxicité à long terme**

Des études de toxicité portant sur l'administration répétée de dutastéride par voie orale ont été effectuées chez le rat pendant 5 et 26 semaines (jusqu'à 500 mg/kg/jour chez les mâles et 100 ou 30 mg/kg/jour, respectivement, chez les femelles) et chez le chien pendant 26 et 53 semaines (jusqu'à 50 ou 10 mg/kg/jour, respectivement, chez les mâles et les femelles). Les principaux effets observés prenaient la forme de modifications des organes reproducteurs chez les mâles et les femelles des deux espèces ainsi que de modifications de la thyroïde et d'autres glandes endocrines chez le chien. Ces effets semblent compatibles avec des modifications physiologiques des tissus stéroïdogènes et des modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, caractéristiques de l'inhibition de la 5AR et de la diminution des concentrations de DHT qui s'ensuit.

Les effets liés au traitement observables au niveau des organes reproducteurs des mâles comprenaient une diminution de volume et des modifications histopathologiques apparentées touchant la prostate chez le rat et le chien, une atrophie épithéliale et une baisse de la sécrétion des vésicules séminales chez le rat, une diminution du poids de l'épididyme chez le rat et des modifications histopathologiques concordant avec une atrophie de l'épididyme chez le chien. Les effets testiculaires se limitaient à une augmentation du poids des testicules chez le rat après 5 semaines de traitement. Aucune modification significative de la spermatogenèse n'a été relevée chez le rat ou le chien. Les effets liés au traitement observables au niveau des organes reproducteurs des femelles comprenaient une diminution du poids des ovaires et de l'utérus ou du col utérin, une augmentation de la fréquence du diœstrus ou une plus grande fréquence des kystes de l'ovaire (folliculaires) chez la rate ainsi que des modifications intra-utérines microscopiques et des variations du cycle œstral à la phase lutéale chez la chienne.

Chez le chien, la thyroïde a subi une modification consistant en une hausse réversible de son poids, accompagnée de modifications microscopiques corrélées prenant la forme d'une réduction du contenu colloïdal et d'une hyperplasie des cellules C dans l'étude de 26 semaines et d'une vacuolisation des cellules folliculaires dans l'étude de 53 semaines. Les autres transformations réversibles des glandes endocrines ont été une légère augmentation du volume des cellules chromophobes du lobe antérieur de l'hypophyse et

une hyperplasie, une vacuolisation cytoplasmique et une hausse des taux d'un pigment semblable à la lipofuscine dans le cortex surrénal.

Des signes cliniques révélant une toxicité réversible non spécifique à médiation centrale ont été notés chez quelques animaux après l'administration répétée du médicament. Ces signes n'étaient pas associés à des modifications histopathologiques et sont survenus chez des rats et des chiens qui avaient subi une exposition représentant respectivement 425 fois et 315 fois la concentration sérique à l'état d'équilibre observée à la dose clinique (40 ng/mL).

En raison des effets liés au dutastéride prévus à la suite de l'inhibition de la 5AR, il n'a pas été possible de déterminer la dose sans effet négatif observable (DSENO) dans les études portant sur l'administration répétée de dutastéride. Cependant, dans les études de 26 semaines chez le rat et de 53 semaines chez le chien, aucun autre effet significatif sur le plan toxicologique n'a été relevé chez les rates, les rats, les chiennes ou les chiens ayant respectivement subi une exposition jusqu'à 84, 17, 203 et 117 fois plus élevée que celle observée à la dose clinique (40 ng/mL).

### **Toxicité particulière**

L'application dermique aiguë de dutastéride chez le lapin a causé une irritation légère mais réversible. La DL<sub>50</sub> dermique du dutastéride chez le lapin a été estimée à > 2 000 mg/kg.

Au cours d'une étude sur l'absorption dermique aiguë du dutastéride menée chez le lapin, la présence du médicament a été décelée dans le sérum des sujets après l'administration de doses allant de 0,1 à 40 mg/kg. Une irritation dermique légère à modérée a été observée dans le groupe traité et le groupe témoin. Toutefois, d'autres effets (notamment une hémorragie sous-cutanée), principalement chez les animaux traités, de même que des signes macroscopiques (zones érythémateuses multiples) chez les animaux traités à raison de 40 mg/kg laissent supposer que le dutastéride irrite le derme.

L'application oculaire aiguë de dutastéride chez le lapin a causé une légère irritation iridienne ainsi qu'une irritation conjonctivale légère à modérée, réversibles en moins de 72 heures.

L'application dermique de dutastéride chez le cobaye n'a présenté aucun effet sensibilisant.

*In vitro*, le dutastéride (0,0111 mg/mL) n'a accru ni l'hémolyse ni le taux d'hémoglobine libre dans les érythrocytes humains, ni la floculation protéique, la turbidité ou la précipitation dans le plasma humain. Le dutastéride (0,0111 mg/mL) et l'excipient témoin (un agent complexant) ont déterminé des signes minimes d'irritation périvasculaire chez la souris. Le dutastéride n'a causé aucune irritation intraveineuse chez le lapin.

## **Reproduction et tératologie**

Dans une étude sur la fertilité, des rats mâles auxquels on avait administré du dutastéride par voie orale (de 0,05 à 500 mg/kg/jour) sur une période allant jusqu'à 31 semaines ont présenté une baisse de fertilité réversible liée à la dose et au temps, une diminution du poids des vésicules séminales, de la prostate et de l'épididyme ainsi que des modifications microscopiques au niveau de ces organes reproducteurs. Les effets concordent avec l'activité du dutastéride. Aucun effet n'a été noté au niveau des testicules, et le traitement n'a modifié ni la concentration ni la motilité des spermatozoïdes. La baisse de fertilité associée au dutastéride est probablement liée à l'absence de bouchon urétral, conséquence de la diminution du poids des vésicules séminales et de la prostate. Comme on estime qu'un tel mécanisme ne peut pertinemment être évoqué dans le cas des espèces chez lesquelles la formation d'un bouchon urétral ne survient pas, on considère que cet effet n'a aucune importance sur le plan clinique. En outre, la baisse de fertilité chez le rat n'a été associée à aucun effet sur la spermatogenèse.

Dans une étude portant sur la fertilité de la rate après l'administration perorale de dutastéride, la DSENO pour la génération F<sub>0</sub> a été de 0,05 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel fœtal s'est produite à toutes les doses de dutastéride (de 0,05 à 30 mg/kg/jour) et la féminisation des fœtus mâles est survenue à des doses  $\geq 2,5$  mg/kg/jour.

Dans une étude portant sur le développement embryofœtal du rat après l'administration perorale de dutastéride, la DSENO pour la génération F<sub>0</sub> a été de 0,05 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel fœtal s'est produite aux doses de dutastéride  $\geq 2,5$  mg/kg/jour et la féminisation des fœtus mâles et des jeunes rats mâles de la génération F<sub>1</sub> est survenue à toutes les doses de dutastéride (de 0,05 à 30 mg/kg/jour). La survenue plus fréquente de variations squelettiques considérées comme des retards d'ossification réversibles associés à une diminution du poids corporel a été notée aux doses de 12,5 et de 30 mg/kg/jour. Dans une étude portant sur le développement embryofœtal du lapin après l'administration perorale de dutastéride, la DSENO pour la génération F<sub>0</sub> a été de 200 mg/kg/jour.

Le dutastéride a provoqué la féminisation des fœtus mâles à toutes les doses (de 30 à 200 mg/kg/jour). La fusion des os malaires a été notée chez une minorité de fœtus à toutes les doses, mais il n'est pas certain qu'elle était liée de façon non équivoque au traitement. Dans une autre étude chez le lapin, l'administration perorale à des doses allant de 0,05 à 30 mg/kg/jour a aussi donné lieu à la féminisation des fœtus mâles à toutes les doses. La féminisation des fœtus mâles est un effet prévu de l'activité du dutastéride, qui en tant qu'inhibiteur de la 5AR empêche la conversion de la testostérone en DHT.

Dans l'étude sur la fertilité des rats mâles, de faibles concentrations de dutastéride étaient décelables dans le sérum des rates non traitées accouplées à des mâles traités, et chez l'humain le dutastéride a été décelé dans le sperme à une concentration maximale de 14,0 ng/mL après une administration perorale répétée sur une période de 12 mois. Pour

déterminer les effets du dutastéride sur le développement embryofœtal des fœtus mâles, on a effectué une étude portant sur le développement embryofœtal du singe Rhésus après l'administration intraveineuse du médicament. L'administration intraveineuse de dutastéride à des doses allant jusqu'à 2 010 ng/animal/jour durant le développement embryofœtal n'a pas provoqué de toxicité chez les mères ou les fœtus ni de féminisation des petits de sexe masculin. La forte dose est au moins 186 fois plus élevée que ce que pourrait être la dose quotidienne maximale provenant de 5 mL de sperme d'un homme traité par le dutastéride à raison de 0,5 mg/jour (en supposant une absorption totale) chez une femme de 50 kg. Le dutastéride se fixant fortement aux protéines dans le sperme humain (> 96 %), la quantité susceptible d'être absorbée par voie vaginale peut s'en trouver réduite.

Dans une étude pré- et postnatale portant sur l'administration perorale de dutastéride chez le rat, la DSENO pour la génération F<sub>0</sub> a été de 0,05 mg/kg/jour. La perméabilité vaginale a été établie plus tôt chez les femelles de la génération F<sub>1</sub> à des doses de 2,5, de 12,5 et de 30 mg/kg/jour. La féminisation (diminution de la distance anogénitale) des mâles de la génération F<sub>1</sub> a été observée à toutes les doses (de 0,05 à 30 mg/kg/jour). Après l'administration de  $\geq 2,5$  mg/kg/jour, un hypospadias entraînant une baisse de fertilité a été observé plus fréquemment chez les mâles de la génération F<sub>1</sub>, tout comme l'inflammation du tractus génito-urinaire et la prostatite. Le poids de la prostate et des vésicules séminales a diminué chez les mâles de la génération F<sub>1</sub> à des doses  $\geq 2,5$  mg/kg/jour. Ces modifications sont des effets prévus de l'activité du dutastéride.

### **Mutagénicité**

Le dutastéride et le 4'-hydroxydutastéride, un de ses métabolites, n'ont présenté aucun signe d'activité mutagène dans le test de Ames à des concentrations allant jusqu'à 5 000 µg/plaque en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9. De même, le 1,2-dihydrodutastéride, un autre métabolite du dutastéride, n'a fait preuve d'aucune activité mutagène dans un test de Ames sur microplaques à des concentrations allant jusqu'à 800 µg/puits en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9.

Le dutastéride n'a présenté aucun signe d'activité clastogène *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois à des concentrations allant jusqu'à 1 150 µg/mL ou *in vivo* dans des tests du micronoyau chez le rat à des doses allant jusqu'à 1 500 mg/kg/jour pendant 6 jours.

### **Cancérogénicité**

Dans le cadre d'une étude de 2 ans sur la cancérogénicité menée chez des souris B6C3F1, on a administré des doses de 3, 35, 250 et 500 mg/kg/jour aux souris mâles et de 3, 35 et 250 mg/kg/jour aux souris femelles; une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires bénins a été observée à la dose de 250 mg/kg/jour (290 fois l'exposition clinique prévue à la dose quotidienne de 0,5 mg) chez les femelles seulement. Deux des trois principaux métabolites trouvés chez l'humain ont été détectés chez la souris. L'exposition à ces métabolites chez les souris est soit plus faible que chez les humains, soit inconnue.

Dans le cadre d'une étude de 2 ans sur la cancérogénicité menée chez des rats Han Wistar, on a administré des doses de 1,5, 7,5 et 53 mg/kg/jour aux rats mâles et de 0,8, 6,3 et 15 mg/kg/jour aux rats femelles; on a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs à cellules interstitielles du testicule à la dose de 53 mg/kg/jour (135 fois l'exposition clinique prévue). On a également noté une fréquence accrue d'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule aux doses de 7,5 mg/kg/jour (52 fois l'exposition clinique prévue) et de 53 mg/kg/jour chez les rats mâles. Une corrélation positive entre les modifications prolifératives des cellules interstitielles du testicule et la hausse des concentrations de l'hormone lutéinisante circulante a été démontrée avec l'emploi des inhibiteurs de la 5 alpha-réductase. Cette corrélation concorde avec un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire consécutif à l'inhibition de la 5 alpha-réductase. Aux doses tumorigènes chez le rat, les concentrations de l'hormone lutéinisante ont augmenté de 167 %. Dans cette étude, les principaux métabolites observés chez l'humain ont fait l'objet d'épreuves de cancérogénicité à des doses équivalant à 1 à 3 fois l'exposition clinique prévue.

## RÉFÉRENCES

1. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003;44(1): 82-88.
2. Barkin J, Roehrborn C, Simai P, Haillet O, Morrill B, Black L, *et al.* Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Intl* 2009; 103(7): 919-926.
3. Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, Lee FW, James MK, Frye SV. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol and Exp Ther* 1997;282(3):1496-1502.
4. Debruyne F, Barkin J, van Erps P, Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2004;46(4):488-494.
5. Frye SV, Bramson HN, Hermann DJ, Lee FW, Sinhababu AD, Tain G. Discovery and development of GG745, a potent inhibitor of both isozymes of 5-alpha-reductase. *Pharm Biotechnol* 1998;11:393-422.
6. Gisleskog PO, Hermann G, Hammarlund-Udenaes M, Karlsson MO. The pharmacokinetic modelling of GI198745 (dutasteride), a compound with parallel linear and nonlinear elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(1):53-58.
7. Graul A, Silvestre J, Castaner J. Dutasteride. Steroid 5 alpha-reductase inhibitor, treatment of BPH. *Drugs Future* 1999;24(3):246-253.
8. Iehle C, Radvanyi F, Gil Diez de MS, Ouafik LH, Gerard H, Chopin D, *et al.* Differences in steroid 5alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999 Mar;68(5-6):189-95.
9. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005; Sep; 96(4):572-577.
10. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M, *et al.* Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 63 (4), 2004;709-715.

11. Roehrborn CG, Siani P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B *et al.* The Effects of Dutasteride, Tamsulosin and Combination Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Enlargement: 2-Year Results from the CombAT Study. *J Urol* 2008 Feb; 179: 616-621.
12. Stuart JD, Lee FW, Simpson ND, Kadwell SH, Overton LK, Hoffman CR *et al.* Pharmacokinetic parameters and mechanisms of inhibition of rat type 1 and 2 steroid 5 alpha-reductases: determinants for different in vivo activities of GI198745 and finasteride in the rat. *Biochem Pharmacol* 2001; 62(7):933-942.
13. Thomas LN, Lazier CB, Gupta R, Norman RW, Troyer DA, O'Brien SP, *et al.* Differential alterations in 5alpha-reductase type 1 and type 2 levels during development and progression of prostate cancer. *Prostate* 2005 May 15;63(3): 231-9.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr AVODART® capsules de dutastéride

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'AVODART® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AVODART®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

AVODART® est utilisé seul (monothérapie) dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

AVODART® est aussi utilisé en association avec la tamsulosine (un alphabloquant) dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

L'HBP est une affection non cancéreuse qui se manifeste par l'augmentation du volume de la prostate, une glande située sous la vessie qui entoure l'urètre (canal par où passe l'urine). Chez les hommes atteints d'HBP, la prostate, en grossissant, comprime l'urètre qui rétrécit progressivement, ce qui entraîne une difficulté à uriner. Quelques-uns ou l'ensemble des symptômes suivants peuvent alors être observés :

- difficulté à amorcer le jet;
- jet urinaire faible ou interrompu;
- besoin plus fréquent d'uriner, surtout la nuit;
- besoin urgent d'uriner et fuites d'urine ou écoulement goutte à goutte;
- sensation de ne pas pouvoir vider complètement la vessie.

À mesure qu'elle évolue, l'HBP non traitée peut avoir pour conséquence d'accroître le risque de blocage complet du jet urinaire (rétention urinaire aiguë) et/ou de rendre l'intervention chirurgicale nécessaire.

##### **Comment traite-t-on l'HBP?**

Il y a essentiellement trois options dans le traitement de l'HBP. Vous et votre médecin devez déterminer quelle

option vous convient le mieux, compte tenu de la taille de votre prostate et des désagréments causés par vos symptômes.

- **Attente sous surveillance :** Si votre prostate a augmenté de volume mais que vos symptômes d'HBP ne sont pas particulièrement incommodants, votre médecin peut vous recommander de passer des examens médicaux périodiques pour surveiller vos symptômes, sans vous prescrire de traitement.
- **Traitement médicamenteux :** Si vos symptômes vous incommode trop, votre médecin peut vous recommander un médicament pour détendre le tissu du muscle lisse de la prostate et/ou un médicament permettant de diminuer la taille de votre prostate.
- **Chirurgie :** Chez certains patients, le traitement de l'HBP peut nécessiter une intervention chirurgicale. Votre médecin peut vous décrire les différentes interventions chirurgicales possibles pour l'HBP. Il est en mesure de déterminer s'il s'agit de la meilleure forme de traitement dans votre cas.

##### Les effets de ce médicament :

AVODART® appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme 5 alpha-réductase. AVODART® agit en abaissant la production de dihydrotestostérone (DHT) dans l'organisme, ce qui entraîne une réduction du volume de la prostate, une amélioration du débit urinaire et une réduction du risque de rétention urinaire aiguë tout en réduisant la nécessité d'une opération due à l'HBP.

AVODART® est aussi utilisé avec un autre médicament appelé la tamsulosine (un alphabloquant) qui agit en relaxant le tissu du muscle lisse de la prostate et du col de la vessie au site de l'obstruction, ce qui entraîne l'amélioration des symptômes de l'HBP ainsi que du débit urinaire et la diminution de la taille de la prostate.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Les femmes et les enfants ne doivent jamais prendre AVODART®.
- Ne prenez pas AVODART® si vous êtes allergique au dutastéride ou à d'autres inhibiteurs de l'alpha-réductase ou à tout autre ingrédient d'AVODART®.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le dutastéride.

##### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Votre médicament contient aussi des ingrédients non médicinaux, notamment : hydroxytoluène butylé, gélatine, glycérol, oxyde de fer jaune, lécithine, triglycérides à chaîne moyenne, monodiglycérides octyliques/capriques, eau purifiée, dioxyde de titane et encre rouge contenant de l'oxyde de fer rouge comme colorant.

**La présentation :**

Capsules gélatineuses molles. Chaque capsule contient 0,5 mg de dutastéride.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

- **L'usage d'AVODART® est réservé aux hommes.**
- **Les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir ne doivent pas manipuler AVODART®, car le produit peut traverser la peau. AVODART® pourrait nuire au développement normal des organes génitaux d'un bébé de sexe masculin.**

**Quelles précautions spéciales doit-on prendre pendant le traitement par AVODART®?**

- Les hommes traités par AVODART® doivent s'abstenir de donner de leur sang pendant au moins six mois après la prise de la dernière dose, pour éviter qu'une femme enceinte ne reçoive le médicament par le biais d'une transfusion sanguine.
- Dans les études cliniques, certains patients prenant **AVODART® et un alphabloquant** ont souffert d'insuffisance cardiaque plus souvent que les patients prenant AVODART® seul ou un alphabloquant seul (l'insuffisance cardiaque signifie que votre cœur ne pompe pas le sang aussi efficacement qu'il le devrait).
- Avant de prendre AVODART®, prévenez votre médecin si :
  - vous avez actuellement ou avez déjà eu des problèmes de foie
  - vous avez actuellement ou avez déjà eu un cancer de la prostate ou un trouble urinaire.
- AVODART® employé en association avec la tamsulosine peut causer des étourdissements. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines tant que vous ne connaissez pas les effets de ces médicaments sur vous.

**Dépistage du cancer de la prostate**

Votre médecin vous a prescrit AVODART® pour traiter une HBP symptomatique et non un cancer. Toutefois, on peut souffrir en même temps d'une HBP et d'un cancer de la prostate. Avant le traitement par AVODART®, vous devez subir une évaluation urologique complète visant à déterminer la gravité de votre état et à exclure la nécessité d'une intervention chirurgicale immédiate ou la présence d'un cancer de la prostate. Les médecins recommandent généralement aux hommes de passer un examen de dépistage du cancer de la prostate une fois par année à partir de l'âge de 50 ans (ou 40 ans si quelqu'un dans la famille a souffert d'un cancer de la prostate).

**À propos de l'antigène prostatique spécifique (APS)**

AVODART® peut modifier les résultats de l'analyse des concentrations de l'antigène prostatique spécifique (APS), un test utilisé dans le dépistage du cancer de la prostate. En fait, AVODART® peut réduire d'environ 50 % le résultat de l'analyse de l'APS. Si le médecin a demandé une analyse de l'APS, vous devez lui dire que vous prenez AVODART®. Un faible taux d'APS pourrait vous procurer un faux sentiment de sécurité. Conservez un registre écrit de vos concentrations annuelles d'APS et avisez vos médecins traitants que vous prenez AVODART®, sans oublier de préciser le nombre exact de mois écoulés depuis le début du traitement. Pour plus de renseignements, consultez votre médecin.

Il est essentiel que vous soyez examiné régulièrement par votre médecin pendant le traitement par AVODART®, les examens doivent inclure un toucher rectal et le dosage de l'APS.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Interactions avec d'autres médicaments**

Certains médicaments peuvent réagir avec AVODART® et accroître la probabilité d'effets secondaires. Parmi ces médicaments, citons les suivants :

- vérapamil ou diltiazem (pour l'hypertension artérielle)
- ritonavir (pour l'infection par le VIH)
- kétoconazole (pour les infections fongiques)
- ciprofloxacine ou troléandomycine (pour les infections bactériennes)
- cimétidine (pour les brûlures d'estomac)
- certains médicaments à base d'herbes médicinales comme le millepertuis ou le chardon-Marie

Si vous prenez l'un de ces médicaments ou d'autres, ne manquez pas de le dire à votre médecin. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la dose d'AVODART®. Mentionnez tous les médicaments, les produits à base d'herbes médicinales ou les suppléments alimentaires, vitamines, fer ou calcium par exemple, que vous vous êtes procurés sans ordonnance. Veuillez informer votre médecin de votre consommation régulière de jus de pamplemousse. Cette boisson est reconnue pour hausser les concentrations sanguines de certains médicaments dans l'organisme.

AVODART® peut modifier les résultats d'analyse de l'antigène prostatique spécifique (APS). AVODART® peut abaisser de moitié environ la concentration d'APS.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

**Monothérapie :** Une capsule AVODART® à 0,5 mg une fois par jour.

**Traitement d'association :** Une capsule AVODART® à 0,5 mg

une fois par jour et une capsule de tamsulosine à 0,4 mg une fois par jour.

- Avalez la capsule en entier. NE croquez PAS et N'ouvrez PAS les capsules. Le contact avec le contenu des capsules pourrait irriter votre bouche ou votre gorge.
- Les capsules peuvent être prises avec ou sans aliments.

Ne partagez AVODART® avec aucune autre personne.

**Surdose :**

Si vous prenez trop de capsules par mégarde, communiquez avec votre médecin ou l'urgence de l'hôpital le plus près pour savoir quoi faire ou communiquez immédiatement avec un centre antipoison.

**Oubli d'une dose :**

Si vous sautez une dose, prenez simplement la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas de capsules supplémentaires pour compenser pour les doses que vous avez oubliées de prendre.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Les effets indésirables le plus souvent associés à la prise d'AVODART®, seul ou en association avec la tamsulosine, sont l'impuissance (incapacité d'avoir ou de maintenir une érection), la baisse de la libido (baisse du désir sexuel), les modifications ou les troubles de l'éjaculation (notamment la diminution du volume de sperme obtenu à l'éjaculation) et le gonflement ou la sensibilité des seins.

En outre, certains hommes qui prennent AVODART® en association avec la tamsulosine pourraient avoir des étourdissements.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Respiration sifflante ou serrement de poitrine soudain			✓
	Gonflement des paupières, du visage ou des lèvres			✓
	Éruption cutanée ou urticaire sur le corps			✓

Si vous décelez ces effets ou tout autre effet secondaire non mentionné dans ce feuillet, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si AVODART® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Conservez les capsules AVODART® à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.
- Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Remettez toute capsule fissurée ou non étanche à votre pharmacien pour qu'il vous en donne une autre.
- Remettez toute capsule inutilisée à un pharmacien.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES  
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
  - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES  
RENSEIGNEMENTS**

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,  
GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4  
1-800-387-7374.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 19 novembre 2009

©2009 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.  
® AVODART est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.