

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DUTASTERIDE VIATRIS 0,5 mg, capsule molle**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 0,5 mg de dutastéride.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque capsule molle contient de la lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Les capsules molles de gélatine sont opaques, jaunes, de forme oblongue remplies d'un liquide huileux et jaunâtre, sans marquage.

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

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).

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

Pour les informations sur les effets du traitement et les populations de patients étudiées au cours des essais cliniques, voir rubrique 5.1.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

#### Adultes (incluant les patients âgés)

La posologie recommandée de DUSTASTERIDE VIATRIS est d'une capsule (0,5 mg) une fois par jour par voie orale.

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

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

#### Insuffisance rénale

L'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Toutefois, il n'est pas nécessaire de prévoir une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2).

### Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Ainsi, des précautions doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

### Population pédiatrique

Sans objet.

### Mode d'administration

Les capsules doivent être avalées entières et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes, le contact avec le contenu de la capsule pouvant entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée. Les capsules peuvent être prises avec ou sans aliments.

### **4.3. Contre-indications**

DUSTASTERIDE VIATRIS est contre-indiqué chez :

- les femmes, les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.6) ;
- les patients ayant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase, au soja, à la cacahuète ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

Le traitement en association doit être prescrit après une évaluation soigneuse du rapport bénéfique/risque en raison du risque accru potentiel d'effets indésirables (notamment insuffisance cardiaque) et après avoir envisagé les autres options thérapeutiques possibles, y compris les monothérapies (voir rubrique 4.2).

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

L'étude REDUCE, essai sur 4 ans, multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo visait à étudier l'effet du dutastéride à un dosage de 0,5 mg par jour chez des patients ayant un risque élevé de cancer de la prostate (incluant des hommes de 50 à 75 ans avec un taux de PSA compris entre 2,5 et 10 ng/ml et une biopsie de la prostate négative 6 mois avant l'inclusion dans l'étude par rapport à un placebo). Les résultats de l'étude ont montré une incidence plus élevée de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8-10 chez les hommes traités par dutastéride (n = 29, 0,9 %) en comparaison à ceux prenant un placebo (n = 19, 0,6 %). La relation entre le dutastéride et les cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8-10 n'est pas clairement établie. En conséquence, les hommes traités par

dutastéride doivent faire l'objet d'une évaluation régulière concernant le cancer de la prostate (voir rubrique 5.1).

### Antigène spécifique de la prostate (PSA)

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

Un nouveau dosage de référence du PSA doit être effectué après 6 mois de traitement chez les patients recevant DUSTASTERIDE VIATRIS. Il est recommandé par la suite de surveiller régulièrement les valeurs de PSA. Au cours d'un traitement par DUSTASTERIDE VIATRIS, toute augmentation confirmée du taux de PSA par rapport à sa valeur la plus basse peut signaler la présence d'un cancer de la prostate ou être due à une non-observance du traitement par DUSTASTERIDE VIATRIS. Cette augmentation doit être interprétée avec attention, même si ces valeurs restent dans la normale pour des hommes ne prenant pas un inhibiteur de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Pour interpréter une valeur PSA, chez un patient recevant DUSTASTERIDE VIATRIS, il faut rechercher les valeurs antérieures de PSA afin d'effectuer une comparaison.

Le traitement par DUSTASTERIDE VIATRIS n'interfère pas avec l'utilisation du PSA comme outil d'aide au diagnostic du cancer de la prostate une fois qu'une nouvelle valeur de base a été établie.

Le taux sérique de PSA total revient à son niveau de base dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre sur PSA total reste constant même sous l'influence du dutastéride. Si le clinicien choisit d'utiliser le pourcentage de PSA libre comme outil de dépistage du cancer de la prostate chez les hommes traités par DUSTASTERIDE VIATRIS, aucun ajustement de cette valeur n'apparaît nécessaire.

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

### Événements indésirables cardiovasculaires

Dans deux études cliniques d'une durée de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) était légèrement plus élevée chez les sujets prenant l'association dutastéride et un alpha<sup>1</sup>-bloquant, principalement la tamsulosine, que chez les sujets ne prenant pas l'association. Cependant, l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans ces études était plus faible dans tous les groupes de traitement actif en comparaison avec le groupe placebo, et d'autres données disponibles pour le dutastéride ou des alpha-bloquants ne permettent pas de conclure à une augmentation des risques cardiovasculaires (voir rubrique 5.1.).

### Cancer du sein

Des cas de cancer du sein ont été rarement rapportés chez des hommes prenant du dutastéride dans des essais cliniques et après sa commercialisation. Cependant des études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de survenue du cancer du sein chez l'homme traité par des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter rapidement tout changement au niveau de leur tissu mammaire comme l'apparition d'une grosseur ou la survenue d'un écoulement au niveau du mamelon.

## Capsules endommagées

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

## Insuffisance hépatique

Le dutastéride n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une maladie hépatique. La prudence est donc recommandée en cas d'administration de dutastéride chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

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

Pour des informations sur la réduction des taux sériques de PSA pendant le traitement par dutastéride et des conseils en matière de dépistage du cancer de la prostate, voir rubrique 4.4.

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

### Utilisation en association avec des inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P

Le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme. Des études in vitro indiquent que ce métabolisme est catalysé par le CYP3A4 et le CYP3A5. Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Cependant, dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques du dutastéride étaient en moyenne de 1,6 à 1,8 fois plus importantes, respectivement, chez un petit nombre de patients recevant un traitement concomitant par vérapamil ou diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la glycoprotéine P) que chez les autres patients.

L'association à long terme de dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par ex., ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, kétoconazole administrés par voie orale) peut augmenter les concentrations sériques de dutastéride. Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable. Une réduction de la fréquence d'administration du dutastéride peut toutefois être envisagée en cas d'effets indésirables observés. Il convient de noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut se trouver prolongée, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent être nécessaires avant d'atteindre un nouvel état d'équilibre.

L'administration de 12 g de cholestyramine une heure après une dose unique de 5 mg de dutastéride n'a pas modifié la pharmacocinétique du dutastéride.

Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

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

Dans une petite étude (n = 24) de deux semaines chez des hommes sains, le dutastéride (0,5 mg par jour) n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. De même, aucun signe d'interaction pharmacodynamique n'a été observé dans cette étude.

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

DUSTASTERIDE VIATRIS est contre-indiqué chez la femme.

## Grossesse

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, le dutastéride inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone et peut, s'il est administré à une femme enceinte portant un fœtus mâle, inhiber le développement des organes génitaux externes de ce fœtus (voir rubrique 4.4). De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des patients recevant une dose de 0,5 mg de dutastéride par jour. On ignore si un fœtus mâle peut être affecté si sa mère est exposée au sperme d'un patient traité par dutastéride (le risque maximal se situant pendant les 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, il est recommandé au patient d'utiliser un préservatif pour éviter d'exposer sa partenaire au sperme, si celle-ci est enceinte ou susceptible de l'être.

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

## Allaitement

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

## Fertilité

Chez les hommes sains, le dutastéride s'est avéré modifier les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes). La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

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

D'après les propriétés pharmacodynamiques du dutastéride, le traitement par dutastéride n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8. Effets indésirables**

#### DUTASTERIDE EN MONOTHÉRAPIE

Environ 19 % des 2 167 patients ayant reçu du dutastéride dans les études de phase III, contrôlées contre placebo, sur 2 ans, ont présenté des effets indésirables pendant la première année de traitement. La plupart des effets ont été légers à modérés et ont touché le système reproducteur. Aucune modification du profil d'effets indésirables n'est apparue au cours des études d'extension en ouvert sur 2 ans supplémentaires.

Le tableau suivant présente les effets indésirables rapportés dans les études cliniques contrôlées et en pharmacovigilance. Les effets indésirables énumérés, rapportés au cours des études cliniques, ont été jugés par les investigateurs comme étant liés au traitement (avec une incidence supérieure ou égale à 1 %), avec une incidence plus élevée chez les patients sous dutastéride que chez les patients sous placebo pendant la première année de traitement. Dans la mesure où les effets indésirables rapportés en pharmacovigilance proviennent de notifications spontanées, l'incidence réelle n'est pas connue.

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système d'organes	Effet indésirable	Incidence déterminée d'après les données issues des études cliniques
-------------------	-------------------	--

Incidence au cours de la première année de traitement (n = 2 167)	Incidence au cours de la deuxième année de traitement (n = 1 744)		
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance*	6,0 %	1,7 %
	Modification (diminution) de la libido*	3,7 %	0,6 %
	Troubles de l'éjaculation*^	1,8 %	0,5 %
	Affections du sein <sup>+</sup>	1,3 %	1,3 %
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques, notamment éruption cutanée, prurit, urticaire, ?dème localisé et ?dème de Quincke	Incidence estimée d'après les données de pharmacovigilance	
		Fréquence indéterminée	
Affections psychiatriques	Dépression	Fréquence indéterminée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement perte des poils), hypertrichose	Peu fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur et gonflement testiculaire	Fréquence indéterminée	

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

^ Y compris réduction du volume de l'éjaculat.

+ Y compris sensibilité mammaire et gonflement mammaire.

#### DUTASTÉRIDE EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE

Les données de l'étude CombAT, réalisée sur 4 ans et comparant le dutastéride 0,5 mg (n = 1 623) seul une fois par jour, la tamsulosine 0,4 mg (n = 1 611) seule une fois par jour et les deux en association (n = 1 610) ont montré que l'incidence des effets indésirables liés au traitement (selon l'investigateur) pendant la première, la deuxième, la troisième et la quatrième année de traitement était respectivement de 22 %, 6 %, 4 % et 2 % pour l'association dutastéride/tamsulosine, de 15 %, 6 %, 3 % et 2 % pour le dutastéride en monothérapie et de 13 %, 5 %, 2 % et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe recevant l'association pendant la première année de traitement était due à une incidence plus élevée des affections des organes de reproduction, plus particulièrement des troubles de l'éjaculation, observées dans ce groupe.

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

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Incidence au cours de la période de traitement			
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
	Association <sup>a</sup> (n)	(n=1 610)	(n=1 428)	(n=1 283)	(n=1 200)

Dutastéride	(n=1 623)	(n=1 464)	(n=1 325)	(n=1 200)	
Tamsulosine	(n=1 611)	(n=1 468)	(n=1 281)	(n=1 112)	
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses				
	Association <sup>a</sup>	1,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
	Dutastéride	0,7 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
	Tamsulosine	1,3 %	0,4 %	< 0,1 %	0 %
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque (terme composite <sup>b</sup> )				
	Association <sup>a</sup>	0,2 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %
	Dutastéride	< 0,1 %	0,1 %	< 0,1 %	0 %
	Tamsulosine	0,1 %	< 0,1 %	0,4 %	0,2 %
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance <sup>c</sup>				
	Association <sup>a</sup>	6,3 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
	Dutastéride	5,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
	Tamsulosine	3,3 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
	Modification (diminution) de la libido <sup>c</sup>				
	Association <sup>a</sup>	5,3 %	0,8 %	0,2 %	0 %
	Dutastéride	3,8 %	1,0 %	0,2 %	0 %
	Tamsulosine	2,5 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
	Troubles de l'éjaculation <sup>c^</sup>				
	Association <sup>a</sup>	9,0 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
	Dutastéride	1,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Tamsulosine	2,7 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
	Affections du sein <sup>d</sup>				
	Association <sup>a</sup>	2,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
	Dutastéride	1,7 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
Tamsulosine	0,8 %	0,4 %	0,2 %	0 %	

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

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

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

<sup>d</sup> Y compris sensibilité mammaire et gonflement mammaire.

<sup>^</sup> Y compris réduction du volume de l'éjaculat.

AUTRES DONNÉES

L'étude REDUCE a révélé une incidence plus élevée de cancers de la prostate de score de Gleason 8 à 10 chez les hommes sous dutastéride par rapport à ceux sous placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1). Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride sur la réduction du volume de la prostate ou si des facteurs liés à l'étude ont eu un impact sur les résultats de cette étude.

L'effet suivant a été rapporté dans les études cliniques et en pharmacovigilance : cancer du sein chez l'homme (voir rubrique 4.4).

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

### **4.9. Surdosage**

Lors des études sur le dutastéride réalisées auprès de volontaires, des doses quotidiennes uniques de dutastéride allant jusqu'à 40 mg/jour (soit 8 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans problème de sécurité significatif. Dans les études cliniques, des doses de 5 mg par jour ont été administrées aux patients pendant 6 mois sans effets indésirables supplémentaires par rapport à ceux observés aux doses thérapeutiques de 0,5 mg. Il n'existe pas d'antidote spécifique au dutastéride. Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être administré si nécessaire.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la 5 $\alpha$ réductase, code ATC : G04C B02.**

Le dutastéride réduit les taux circulants de dihydrotestostérone (DHT) en inhibant les isoenzymes de type 1 et de type 2 de la 5-alpha-réductase, responsables de la transformation de la testostérone en DHT.

### **DUSTASTERIDE EN MONOTHÉRAPIE**

#### **Effets sur la DHT/la testostérone**

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

Chez les patients atteints d'HBP traités par dutastéride 0,5 mg/jour, la réduction médiane du taux sérique de DHT était de 94 % à 1 an et de 93 % à 2 ans, et l'augmentation médiane du taux sérique de testostérone était de 19 % à 1 et 2 ans.

#### **Effet sur le volume prostatique**

Des réductions significatives du volume prostatique ont été détectées dès un mois après l'instauration du traitement et ces réductions se sont poursuivies jusqu'au mois 24 ( $p < 0,001$ ). Le dutastéride a entraîné une réduction moyenne du volume prostatique total de 23,6 % (de 54,9 ml à l'entrée dans l'étude à 42,1 ml) au mois 12, par rapport à une réduction moyenne de 0,5 % (de

54,0 ml à 53,7 ml) dans le groupe placebo. Des réductions significatives ( $p < 0,001$ ) du volume de la zone transitionnelle prostatique ont également été observées dès le premier mois et jusqu'au mois 24, avec une réduction moyenne du volume de la zone transitionnelle prostatique de 17,8 % (de 26,8 ml à l'entrée dans l'étude à 21,4 ml) dans le groupe Dutastéride, par rapport à une augmentation moyenne de 7,9 % (de 26,8 ml à 27,5 ml) dans le groupe placebo au mois 12. La réduction du volume prostatique observée pendant les 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue pendant 2 années supplémentaires d'études d'extension en ouvert. La réduction de la taille de la prostate entraîne une amélioration des symptômes et une réduction du risque de RAU et de chirurgie liée à l'HBP.

### Efficacité et sécurité clinique

Le traitement par dutastéride 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4 325 hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP, un volume prostatique  $\geq 30$  ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml, dans trois principales études d'efficacité multicentriques, internationales, contrôlées contre placebo, en double aveugle, réalisées sur 2 ans. Les études ont ensuite été poursuivies par une extension en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients restant dans l'étude recevant le dutastéride à la même dose de 0,5 mg. Au total, 37 % des patients initialement randomisés dans le groupe placebo et 40 % des patients randomisés dans le groupe dutastéride sont restés dans l'étude à 4 ans. La plupart (71 %) des 2 340 sujets des extensions en ouvert sont allés jusqu'au terme des 2 années supplémentaires de traitement en ouvert.

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

L'AUA-SI est un questionnaire de sept items sur les symptômes liés à l'HBP, dont le score maximal est de 35. À l'entrée dans l'étude, le score moyen était d'environ 17. Après six mois, un an et deux ans de traitement, le groupe placebo a présenté une amélioration moyenne de respectivement 2,5, 2,5 et 2,3 points, tandis que le groupe Dutastéride a présenté une amélioration de respectivement 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration de l'AUA-SI observée pendant les 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue pendant 2 années supplémentaires d'études d'extension en ouvert.

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

Le  $Q_{max}$  moyen à l'entrée dans les études était d'environ 10 ml/sec ( $Q_{max}$  normal  $\geq 15$  ml/sec). Après un et deux ans de traitement, le débit urinaire avait augmenté de respectivement 0,8 et 0,9 ml/sec dans le groupe sous placebo, et de respectivement 1,7 et 2,0 ml/sec dans le groupe sous Dutastéride. La différence entre les groupes était statistiquement significative du mois 1 au mois 24. L'augmentation du débit urinaire maximal observée pendant les 2 premières années du traitement en double aveugle s'est maintenue pendant 2 années supplémentaires d'études d'extension en ouvert.

### Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale

Après deux ans de traitement, l'incidence de la RAU était de 4,2 % dans le groupe sous placebo contre 1,8 % dans le groupe sous Dutastéride (diminution du risque de 57 %). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 42 patients (IC à 95 % : 30 à 73) doivent être traités pendant deux ans pour éviter un cas de RAU.

L'incidence des interventions chirurgicales liées à l'HBP après deux ans était de 4,1 % dans le groupe sous placebo contre 2,2 % dans le groupe sous Dutastéride (diminution du risque de 48

%). Cette différence est statistiquement significative et signifie que 51 patients (IC à 95 % : 33 à 109) doivent être traités pendant deux ans pour éviter une intervention chirurgicale.

### Distribution des cheveux

L'effet du dutastéride sur la distribution des cheveux n'a pas été formellement étudié pendant le programme de phase III. Cependant, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase pourraient réduire la perte des cheveux et induire la repousse des cheveux chez les sujets présentant une alopecie de type masculin (alopécie androgénique masculine).

### Fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans une étude sur un an chez des hommes sains. Les taux de thyroxine libre ont été stables sous traitement par dutastéride, mais les taux de TSH ont légèrement augmenté (de 0,4 MCIU/ml) par rapport au placebo à la fin d'un traitement d'un an. Cependant, bien que les taux de TSH aient été variables, les fourchettes médianes de TSH (1,4 à 1,9 MCIU/ml) sont restées dans les limites de la normale (0,5 à 5/6 MCIU/ml), les taux de thyroxine libre ont été stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le traitement par dutastéride, et les changements au niveau des taux de TSH n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Aucune des études cliniques n'a révélé un impact négatif du dutastéride sur la fonction thyroïdienne.

### Cancer du sein

Au cours des essais cliniques d'une durée de 2 ans, qui correspondent une exposition au dutastéride de 3 374 patient-années, ainsi que dans la phase d'extension de 2 ans en ouvert, il y a eu 2 cas de cancer du sein chez l'homme chez les patients traités par dutastéride et 1 cas chez un patient qui a reçu le placebo. Dans les essais cliniques d'une durée de 4 ans, CombAT et REDUCE, pour lesquels l'exposition totale a été de 17 489 patient-années au dutastéride et 5 027 patient-années pour l'association dutastéride et tamsulosine, aucun cas de cancer du sein n'a été rapporté quel que soit le groupe de traitement.

Deux études épidémiologiques cas-témoins menées à partir de résultats provenant de bases de données de santé n'ont pas montré d'augmentation du risque de développer un cancer du sein chez l'homme traité par inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ; l'une était conduite aux États-Unis (n = 339 cas de cancer du sein et n = 6 780 contrôles) et l'autre au Royaume-Uni (n = 398 cas de cancer du sein et n = 3 930 contrôles) (voir rubrique 4.4). Les résultats de la 1<sup>re</sup> étude n'ont pas identifié une corrélation en faveur du cancer du sein masculin (risque relatif de 0,70 ; IC 95 % : 0,34 ? 1,45, pour une utilisation ? 1 année avant le diagnostic de cancer du sein en comparaison avec une utilisation < 1 année). Dans la 2<sup>nde</sup> étude, l'odds ratio estimé du cancer du sein associé à un traitement par inhibiteurs de la 5-alpha-réductase en comparaison à la non-utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase était de 1,08 ; IC 95 % : 0,62-1,87.

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

### Effets sur la fertilité masculine

Les effets du dutastéride 0,5 mg/jour sur les caractéristiques du sperme ont été évalués chez des volontaires sains âgés de 18 à 52 ans (n = 27 sous dutastéride, n = 23 sous placebo) pendant 52 semaines de traitement et 24 semaines de suivi après l'arrêt du traitement. À 52 semaines, les pourcentages moyens de réduction du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes par rapport aux valeurs initiales étaient respectivement de 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe sous dutastéride après ajustement pour les changements par rapport aux valeurs initiales dans le groupe sous placebo. La concentration

et la morphologie des spermatozoïdes n'ont pas été affectées. Après 24 semaines de suivi, le pourcentage moyen de réduction du nombre total de spermatozoïdes dans le groupe sous dutastéride était toujours de 23 %, par rapport aux valeurs initiales.

Alors que les valeurs moyennes de tous les paramètres à toutes les échéances restaient dans les fourchettes normales et ne satisfaisaient pas les critères prédéfinis d'un changement cliniquement significatif (30 %), 2 sujets du groupe sous dutastéride ont présenté, à la semaine 52, une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90 % par rapport à la valeur initiale, avec une récupération partielle à la semaine 24 de la période de suivi. La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

## **DUTASTERIDE EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE**

Les traitements par Dutastéride 0,5 mg/jour (n = 1 623), par tamsulosine 0,4 mg/jour (n = 1 611) ou par l'association Dutastéride 0,5 mg plus tamsulosine 0,4 mg (n = 1 610) ont été évalués chez des hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP, un volume prostatique  $\geq$  30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles (étude CombAT). Environ 53 % des sujets avaient déjà reçu un inhibiteur de la 5-alpha-réductase ou un alpha-bloquant. Le critère principal d'efficacité pendant les 2 premières années de traitement était l'évolution du score international des symptômes de la prostate (IPSS), un instrument à 8 items basé sur l'AUA-SI avec une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les critères secondaires d'efficacité à 2 ans comprenaient le débit urinaire maximal ( $Q_{max}$ ) et le volume prostatique. L'association a obtenu un score IPSS significatif à partir du 3<sup>e</sup> mois par rapport au Dutastéride et à partir du 9<sup>e</sup> mois par rapport à la tamsulosine. Pour le  $Q_{max}$ , l'association a obtenu un score IPSS significatif à partir du 6<sup>e</sup> mois par rapport au Dutastéride et à la tamsulosine.

Le critère principal d'efficacité à 4 ans de traitement était le délai de survenue du premier épisode de RAU ou d'une intervention chirurgicale liée à l'HBP. Après 4 ans de traitement, l'association a permis de réduire de façon statistiquement significative le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (réduction de 65,8 % du risque ; p < 0,001 ; IC à 95 % : 54,7 % à 74,1 %) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. À 4 ans, l'incidence de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP était de 4,2 % pour l'association et de 11,9 % pour la tamsulosine (p < 0,001). Par rapport au Dutastéride en monothérapie, l'association a permis de réduire le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP de 19,6 % (p = 0,18 ; IC à 95 % : -10,9 % à 41,7 %). À 4 ans, l'incidence de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP était de 4,2 % pour l'association et de 5,2 % pour le Dutastéride.

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (défini comme un critère composite de détérioration de l'IPSS de  $\geq$  4 points, épisode de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire et insuffisance rénale), l'évolution du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximal ( $Q_{max}$ ) et le volume prostatique. Les résultats obtenus après un traitement de 4 ans sont présentés ci-dessous :

Paramètres	Moment de l'évaluation	Association	Dutastéride	Tamsulosine
RAU ou chirurgie liée à l'HBP (%)	Incidence à 48 mois	4,2	5,2	11,9 <sup>a</sup>
Progression clinique* (%)	À 48 mois	12,6	17,8 <sup>b</sup>	21,5 <sup>a</sup>

IPSS (unités)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3 <sup>b</sup>	[16,4] -3,8 <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (ml/sec)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7 <sup>a</sup>
Volume prostatique (ml)	[Niveau de référence] 48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6 <sup>a</sup>
Volume de la zone transitionnelle prostatique (ml) <sub>#</sub>	[Niveau de référence] 48 mois (% d'écart par rapport au niveau de référence)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2 <sup>a</sup>
BPH Index impact (BII) (unités)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8 <sup>b</sup>	[5,3] -1,2 <sup>a</sup>
IPSS question 8 : qualité de vie dans l'HBP (unités)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3 <sup>b</sup>	[3,6] -1,1 <sup>a</sup>

Les valeurs d'entrée dans l'étude sont des valeurs moyennes et les évolutions par rapport à l'entrée dans l'étude sont des variations moyennes ajustées.

\* La progression clinique a été définie comme un critère composite de détérioration de l'IPSS ? 4 points, épisode de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire et insuffisance rénale.

# Mesurés à des centres sélectionnés (13 % des patients randomisés)

<sup>a</sup> Significativité de l'association ( $p < 0,001$ ) par rapport à la tamsulosine au 48<sup>e</sup> mois

<sup>b</sup> Significativité de l'association ( $p < 0,001$ ) par rapport au Dutastéride au 48<sup>e</sup> mois

### Événements indésirables cardiovasculaires

Dans une étude (Étude CombAT), d'une durée de 4 ans réalisée dans l'HBP avec dutastéride en association à la tamsulosine chez 4 844 hommes, l'incidence du critère composite « insuffisance cardiaque » dans le groupe traité par l'association (14/1 610, 0,9 %) était plus élevée que dans les groupes recevant du dutastéride, (4/1 623, 0,2 %) ou de la tamsulosine, (10/1 611, 0,6 %) en monothérapie.

Dans une autre étude (Étude REDUCE), d'une durée de 4 ans réalisée chez 8 231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans, les résultats ont montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets prenant 0,5 mg de dutastéride une fois par jour (30 / 4 105, 0,7 %) que chez les sujets prenant un placebo (16 / 4 126, 0,4 %).

Une analyse réalisée a posteriori de cette étude a montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets recevant du dutastéride en association avec un alpha bloquant (12 / 1 152, 1,0 %), que chez les sujets recevant du dutastéride sans alpha-bloquant (18 / 2 953, 0,6 %), ou un placebo et un alpha-bloquant (1 / 1 399, < 0,1 %), ou un placebo sans alpha-bloquant (15 / 2 727, 0,6 %) (voir rubrique 4.4).

Dans une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo ou comparateurs (n = 18 802), évaluant les risques de survenue d'événements indésirables cardiovasculaires suite à l'utilisation de dutastéride (par comparaison avec les bras contrôle), aucune augmentation statistiquement significative et cohérente du risque d'insuffisance cardiaque (RR 1,05 ; IC 95 % 0,71 - 1,57), d'infarctus aigu du myocarde (RR 1,00 ; IC 95 % 0,77-1,30) ou d'accident vasculaire cérébral (RR 1,20 ; IC 95 % 0,88-1,64) n'a été observée.

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

Dans une étude de 4 ans ayant comparé un placebo et le Dutastéride chez 8 231 hommes âgés de 50 à 75 ans présentant une biopsie antérieure négative pour le cancer de la prostate et un taux de PSA à l'entrée dans l'étude compris entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml pour les hommes de 50 à 60 ans ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml pour les hommes de plus de 60 ans (étude REDUCE), 6 706 patients avaient des données disponibles d'une biopsie à l'aiguille de la prostate (principalement prévues par le protocole) en vue de déterminer les scores de Gleason. Dans l'étude, 1 517 sujets étaient porteurs d'un diagnostic de cancer de la prostate. La plupart des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les deux groupes de traitement étaient considérés comme de bas grade (score de Gleason 5 à 6, 70 %).

Une incidence plus élevée de cancers de la prostate de score de Gleason 8 à 10 a été observée dans le groupe sous Dutastéride (n = 29 ; 0,9 %) par rapport au groupe sous placebo (n = 19 ; 0,6 %) (p = 0,15). Aux années 1-2, le nombre de sujets atteints de cancers de score de Gleason 8 à 10 était similaire dans le groupe sous Dutastéride (n = 17 ; 0,5 %) et dans le groupe sous placebo (n = 18 ; 0,5 %). Aux années 3-4, le nombre de cancers de score de Gleason 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe sous Dutastéride (n = 12 ; 0,5 %) que dans le groupe sous placebo (n = 1 ; < 0,1 %) (p = 0,0035). Chez les hommes à risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet du Dutastéride au-delà de 4 ans. Le pourcentage de sujets chez qui des cancers de score de Gleason 8 à 10 ont été diagnostiqués était cohérent entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe sous Dutastéride (0,5 % à chaque période). Dans le groupe sous placebo, le pourcentage de sujets présentant un cancer de Gleason 8 à 10 était plus faible au cours des années 3-4 qu'au cours des années 1-2 (< 0,1 % contre 0,5 % respectivement) (voir rubrique 4.4). Aucune différence n'a été observée au niveau de l'incidence des cancers de score de Gleason 7 à 10 (p = 0,81).

Le suivi additionnel de 2 ans de l'étude REDUCE n'a pas identifié de nouveaux cas de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10.

Dans une étude de 4 ans dans l'HBP (étude CombAT), dans laquelle aucune biopsie n'était initialement prévue par le protocole et dans laquelle tous les diagnostics de cancers de la prostate étaient fondés sur des biopsies pour cause, les taux de cancers de score de Gleason 8 à 10 étaient de 0,5 % (n = 8) avec le Dutastéride, de 0,7 % (n = 11) avec la tamsulosine et de 0,3 % (n = 5) avec l'association.

Quatre études de population épidémiologiques différentes (2 d'entre elles étaient basées sur une population totale de 174 895, une sur une population de 13 892 et une sur une population de 38 058) ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase n'est associée ni à la survenue d'un cancer de la prostate de haut grade, ni à celle de la mortalité liée à un cancer de la prostate ou de la mortalité globale.

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

### Effets sur la fonction sexuelle

Les effets de l'association fixe dutastéride-tamsulosine sur la fonction sexuelle ont été évalués dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez des hommes sexuellement actifs atteints d'HBP (n = 243 dans le groupe dutastéride-tamsulosine, n = 246 dans le groupe placebo). Une réduction statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) plus importante (aggravation) du score du questionnaire sur la santé sexuelle des hommes (« Men Health Sexual Questionnaire » : MSHQ) a été observée à 12 mois dans le groupe recevant l'association. La réduction était principalement liée à une aggravation de l'éjaculation et des domaines de satisfaction globale plutôt qu'aux troubles de l'érection. Ces effets n'ont pas affecté la perception des participants vis-à-vis de l'association, qui a été notée avec une plus grande satisfaction statistiquement significative tout au long de l'étude par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ). Dans cette étude, les effets indésirables sexuels sont survenus au cours des 12 mois de traitement et environ la moitié d'entre eux se sont résolus dans les 6 mois après le traitement.

L'association dutastéride-tamsulosine et le dutastéride en monothérapie sont connus pour entraîner des effets indésirables de la fonction sexuelle (voir rubrique 4.8)

Comme observé dans d'autres études cliniques, y compris CombAT et REDUCE, l'incidence des événements indésirables liés à la fonction sexuelle diminue au fil du temps avec la poursuite du traitement.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

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

### Distribution

Le dutastéride a un important volume de distribution (300 à 500 l), et il est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). Suite à une prise quotidienne, les concentrations sériques de dutastéride atteignent 65 % de la concentration à l'état d'équilibre en 1 mois et environ 90 % en 3 mois.

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

## **Biotransformation**

Le dutastéride est fortement métabolisé in vivo. In vitro, le dutastéride est métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 en trois métabolites monohydroxylés et un métabolite dihydroxylé.

Suite à l'administration orale de 0,5 mg de dutastéride par jour jusqu'à l'état d'équilibre, 1,0 % à 15,4 % (moyenne de 5,4 %) de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de quatre métabolites majeurs représentant chacun 39 %, 21 %, 7 % et 7 % de la dose administrée et six métabolites mineurs (moins de 5 % chacun). Le dutastéride est seulement retrouvé à l'état de traces (moins de 0,1 % de la dose administrée) dans les urines.

## **Élimination**

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

À des concentrations sériques basses (moins de 3 ng/ml), le dutastéride est éliminé rapidement par les deux voies d'élimination, concentration-dépendante et concentration-indépendante. Des doses uniques de 5 mg ou moins ont montré une clairance rapide et une demi-vie d'élimination courte de 3 à 9 jours.

Aux concentrations thérapeutiques suivant une administration répétée de 0,5 mg par jour, la voie d'élimination lente, linéaire est prépondérante et la demi-vie d'élimination est d'environ 3 à 5 semaines.

## **Sujet âgé**

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

## **Insuffisance rénale**

L'effet d'une 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 est retrouvée dans les urines, donc aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dutastéride n'est attendue chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

## **Insuffisance hépatique**

L'effet sur la pharmacocinétique du dutastéride, chez les insuffisants hépatiques, n'a pas été étudié (voir rubrique 4.3). Comme le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques du dutastéride et un allongement de la demi-vie sont attendus chez les insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les études actuelles de toxicité générale, de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Les études de reprotoxicité chez les rats mâles ont montré une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, ainsi qu'une diminution de la sécrétion des glandes génitales accessoires et une réduction des indices de fertilité (causée par l'effet pharmacologique du dutastéride). La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase, une féminisation des f $\beta$ tus mâles chez les rats et les lapins a été observée en cas d'administration de dutastéride au cours de la gestation. Le dutastéride a été retrouvé dans le sang de rats femelles après accouplement avec des mâles traités par dutastéride. Lorsque le dutastéride a été administré à des primates pendant la gestation, aucune féminisation de f $\beta$ tus mâles n'a été observée à des niveaux d'expositions plasmatiques suffisamment supérieurs à ceux susceptibles d'être atteints via le sperme humain. On ignore si le f $\beta$ tus mâle peut être affecté par le passage du dutastéride dans le sperme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Contenu de la capsule :

Butylhydroxytoluène (E321),  
Monocaprylocaprate de glycérol de type I.

#### Enveloppe de la capsule :

Gélatine,  
Glycérol,  
Dioxyde de titane (E171),  
Oxyde de fer jaune (E172).

#### Autres :

Triglycérides à chaîne moyenne,  
Lécithine (peut contenir de l'huile de soja) (E322),  
Eau purifiée.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Plaquettes (Aluminium) : 4 ans.  
Flacons (PEHD) avec bouchon sécurité-enfant : 2 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas +30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Plaquettes opaques blanches (PVC/PVDC/Aluminium) de 10, 30, 60 et 90 capsules molles.

Flacons (PEHD) avec bouchon sécurité-enfant contenant 30 capsules molles.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Le dutastéride étant absorbé au niveau cutané, tout contact avec des capsules endommagées doit être évité. En cas de contact avec des capsules endommagées, la zone de contact doit être immédiatement lavée à l'eau et au savon (voir rubrique 4.4).

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

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

### **VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN  
69007 LYON

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

- 34009 301 685 8 5 : Capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) ; boîte de 10.
- 34009 301 685 9 2 : Capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) ; boîte de 30.
- 34009 301 686 0 8 : Capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) ; boîte de 60.
- 34009 301 986 8 1 : Capsules molles sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) ; boîte de 90.
- 34009 302 741 9 4: Capsules molles en flacon (PEHD) ; boîte de 30.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I