

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN 0,5 mg/0,4 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 0,5 mg de dutastéride et 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine (équivalent à 0,367 mg de tamsulosine).

Excipients à effet notoire :

Chaque gélule contient de la lécithine (qui peut contenir de l'huile de soja), du jaune orangé S (E110) et du sodium : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Chaque gélule contient moins de 0,1 mg de jaune orangé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules oblongues, autour de 24 mm de longueur, avec un corps brun et une tête orange.

Chaque gélule contient des microgranules à libération modifiée de chlorhydrate de tamsulosine et une capsule molle en gélatine de dutastéride.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (incluant les patients âgés)

Il est recommandé de prendre une gélule de DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN (0,5 mg/ 0,4 mg) une fois par jour.

Si cela s'avère opportun, DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN peut être utilisé pour remplacer l'administration concomitante de dutastéride et de chlorhydrate de tamsulosine dans le cadre d'une bithérapie en cours afin de simplifier le traitement.

Si cela est adapté cliniquement, il peut être envisagé de passer directement d'un traitement par le dutastéride ou par le chlorhydrate de tamsulosine en monothérapie à un traitement par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du dutastéride-tamsulosine n'a pas été étudiée chez l'insuffisant rénal. Toutefois, il n'est pas nécessaire de prévoir une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du dutastéride-tamsulosine n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique. Des précautions doivent ainsi 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 de DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN est contre-indiquée dans la population pédiatrique (de moins de 18 ans) (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Par voie orale.

Les patients doivent être informés que les gélules doivent être avalées entières, environ 30 minutes après le même repas tous les jours. Les gélules ne doivent pas être mâchées ou ouvertes. Un contact avec le contenu de la capsule de dutastéride incluse dans la gélule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée.

4.3. Contre-indications

DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN est contre-indiqué chez :

- les femmes, les enfants et les adolescents (voir rubrique 4.6),).
- les patients présentant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, à la tamsulosine (y compris en cas d'angioedème induit par la tamsulosine), au soja, à la cacahuète ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- les patients ayant des antécédents d'hypotension orthostatique.
- les patients ayant une insuffisance hépatique sévère

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte tenu du risque potentiellement augmenté d'effets indésirables (incluant l'insuffisance cardiaque), l'association fixe doit être prescrite après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, et ceci après avoir envisagé les autres alternatives thérapeutiques, y compris les monothérapies.

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). 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 DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN 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 de PSA est un examen important dans le dépistage du cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement, DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN 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 DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN. Il est recommandé par la suite de surveiller régulièrement les valeurs de PSA. Au cours d'un traitement par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN, 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 avec DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN. 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 de PSA chez un patient recevant du DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN, il faut rechercher les valeurs antérieures de PSA afin d'effectuer une comparaison.

Le traitement par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN 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 pendant le traitement par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN. 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 DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN, aucun ajustement de cette valeur n'apparaît nécessaire.

Un toucher rectal ainsi que d'autres examens pour le dépistage du cancer de la prostate ou d'autres maladies qui peuvent entraîner les mêmes symptômes que l'HBP, doivent être effectués, chez les patients avant de commencer tout traitement par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN et périodiquement par la suite.

Evènements 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 antagoniste des adrénorécepteurs α_1 , 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 antagonistes des adrénorécepteurs alpha1 ne permettent pas de conclure à une augmentation des risques cardiovasculaires (voir aussi 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 par exemple l'apparition d'une grosseur ou la survenue d'un écoulement au niveau du mamelon.

Insuffisance rénale

Le traitement des patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn) doit être abordé avec précaution, dans la mesure où ces patients n'ont pas été étudiés.

Hypotension

Orthostatique : Comme avec d'autres antagonistes des adrénorécepteurs alpha1, le traitement par tamsulosine peut entraîner une baisse de la tension artérielle et provoquer, dans de rares cas, une syncope. Il est conseillé aux patients qui débutent un traitement par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN de s'asseoir ou de s'allonger dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (sensation vertigineuse, faiblesse) jusqu'à la disparition des symptômes.

Afin de minimiser le risque d'hypotension orthostatique, le patient doit être hémodynamiquement stable sous antagoniste des adrénorécepteurs alpha1 avant d'instaurer un traitement par des inhibiteurs de la PDE5

Symptomatique : Il est conseillé d'être prudent lors de la co-administration d'agents alpha-bloquants, y compris la tamsulosine, avec des inhibiteurs de la PDE5 (ex : sildénafil, tadalafil, vardénafil). Les antagonistes des adrénorécepteurs alpha1 comme les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs pouvant diminuer la tension artérielle. L'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments peut potentiellement provoquer une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Syndrome de l'iris flasque per-opératoire

Le syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités ou précédemment traités par la tamsulosine. Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention. Il est déconseillé de débuter un traitement par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN chez les patients pour lesquels une opération de la cataracte est programmée.

Au cours de la consultation préopératoire, les chirurgiens spécialistes de la cataracte et leurs équipes ophtalmologiques doivent vérifier si les patients qui vont être opérés de la cataracte sont traités ou ont été traités par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN afin de s'assurer que les mesures appropriées seront mises en place pour prendre en charge la survenue d'un SIFP au cours de l'intervention chirurgicale.

Une interruption du traitement par la tamsulosine 1 à 2 semaines avant l'intervention chirurgicale de la cataracte peut être considérée comme utile mais les avantages et la durée nécessaire de l'interruption du traitement avant l'intervention n'ont pas encore été établis.

Gélules endommagées

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

Inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2D6

L'administration concomitante du chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole), ou à un niveau moindre, avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (ex : paroxétine) peut augmenter l'exposition à la tamsulosine (voir rubrique 4.5). Par conséquent, le chlorhydrate de tamsulosine n'est pas recommandé chez les patients prenant un inhibiteur puissant du CYP3A4 et doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur modéré ou puissant du CYP2D6, une association d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6, ou chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Insuffisance hépatique

DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN n'a pas été étudié chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration de DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Excipients

Ce médicament contient un colorant, le jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, ne pas utiliser ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les interactions de DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN avec d'autres médicaments n'ont pas encore été étudiées. Les affirmations ci-dessous reflètent les informations disponibles pour chacun des composants.

Dutastéride

Pour les informations concernant la diminution des taux sériques de PSA durant le traitement par dutastéride et les conseils concernant la détection du cancer de la prostate, voir rubrique 4.4.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dutastéride

Le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme. Des études *in vitro* indiquent que ce métabolisme est catalysé par les CYP3A4 et CYP3A5. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

Cependant, dans une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques du dutastéride étaient en moyenne de 1,6 à 1,8 fois plus importantes chez un petit nombre de patients traités de manière concomitante, respectivement par vérapamil ou diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la glycoprotéine P) que chez les autres patients.

L'association au long cours du dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, kétoconazole administrés par voie orale) peut augmenter les concentrations sériques du dutastéride. Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable.

Cependant, une diminution de la fréquence d'administration du dutastéride peut être envisagée en cas de survenue d'effet indésirable. Il faut noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut être encore augmentée, et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent être nécessaires pour atteindre un nouvel état d'équilibre.

L'administration de 12 g de cholestyramine 1 heure 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

Dans une étude (n=24) d'une durée de 2 semaines, chez le volontaire sain, le dutastéride (0,5 mg/jour) n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. Il n'y avait également pas de signe indiquant une interaction pharmacodynamique dans cette étude.

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

Tamsulosine

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de médicaments permettant de réduire la tension artérielle, y compris des agents anesthésiques, des inhibiteurs de la PDE5 et d'autres antagonistes des adrénorécepteurs alpha1, peut majorer les effets hypotenseurs. L'association dutastéride-tamsulosine ne doit pas être administrée en association avec d'autres antagonistes des adrénorécepteurs alpha1.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a conduit à une augmentation de la Cmax et de l'Aire Sous la Courbe (ASC) du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 2,2 et 2,8 respectivement. L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) a conduit à une augmentation de la Cmax et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur 1,3 et 1,6 respectivement. Une augmentation similaire de l'exposition est attendue chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 par rapport aux métaboliseurs rapides lorsqu'il est co-administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. Les effets de la co-administration d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6 avec le chlorhydrate de tamsulosine n'ont pas été évalués cliniquement, cependant il y a un potentiel pour une augmentation significative de l'exposition à la tamsulosine (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine (0,4 mg) et de cimétidine (400 mg toutes les six heures pendant six jours) a induit une diminution de la clairance (26 %) et une augmentation de l'Aire Sous la Courbe (44 %) du chlorhydrate de tamsulosine. Il convient d'être prudent en cas de prise de dutastéride-tamsulosine en association avec de la cimétidine.

Aucune étude de référence d'interactions médicamenteuses entre le chlorhydrate de tamsulosine et la warfarine n'a été réalisée. Les résultats d'études limitées in vitro et in vivo ne

sont pas probants. Cependant, le diclofénac et la warfarine peuvent augmenter le taux d'élimination de la tamsulosine. Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de warfarine et de chlorhydrate de tamsulosine.

Aucune interaction n'a été constatée lorsque le chlorhydrate de tamsulosine était administré de manière concomitante avec l'aténolol, l'énalapril, la nifédipine ou la théophylline. L'administration concomitante de furosémide entraîne une diminution de la concentration plasmatique de la tamsulosine, mais tant que ces niveaux restent dans les limites de la normale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

In vitro, ni le diazépam ni le propranolol, le trichlorméthiazide, le chlormadinone, l'amitriptyline, le diclofénac, le glibenclamide et la simvastatine ne changent la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. La tamsulosine ne change pas non plus les fractions libres de diazépam, de propranolol, de trichlorméthiazide et de chlormadinone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN est contre-indiqué chez les femmes. L'effet de DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité n'a pas été étudié. Les affirmations suivantes reflètent les informations disponibles relatives à chacun des composants (voir rubrique 5.3).

Grossesse

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

De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des sujets recevant du dutastéride. On ne sait pas si un fœtus mâle est affecté lorsque sa mère est exposée au dutastéride contenu dans le sperme d'un patient traité (le risque étant plus grand pendant les 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha réductase, il est recommandé que le patient utilise un préservatif si sa partenaire est, ou peut être enceinte afin d'éviter toute exposition.

L'administration de chlorhydrate de tamsulosine à des rates et lapines en gestation n'a mis en évidence aucun effet nocif sur le fœtus.

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

Allaitement

Le passage du dutastéride ou de la tamsulosine dans le lait maternel n'est pas connu.

Fertilité

Le dutastéride peut affecter les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes) chez l'homme sain ([voir rubrique 5.1](#)). La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

L'effet du chlorhydrate de tamsulosine sur la numération des spermatozoïdes ou leur fonction n'a pas été étudié

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés de la survenue éventuelle de symptômes liés à une hypotension orthostatique, tels que des sensations vertigineuses, lorsqu'ils sont traités par DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN.

4.8. Effets indésirables

Les données issues de l'analyse à 4 ans de l'étude CombAT (association d'AVODART et de tamsulosine) présentées ici concernent l'administration concomitante de dutastéride et tamsulosine comparant la prise de 0,5 mg de dutastéride et de 0,4 mg de tamsulosine, une fois par jour pendant quatre ans, en administration concomitante ou en monothérapie. La bioéquivalence de DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN avec l'administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine a été démontrée (voir rubrique 5.2). Les informations sur le profil des effets indésirables de chacun des composants (dutastéride et tamsulosine) sont également décrites. Il est à noter que tous les effets indésirables rapportés pour chacun des composants individuellement n'ont pas été rapportés avec DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN et que ceux-ci sont inclus pour information au prescripteur.

Les données à 4 ans de l'étude CombAT ont montré que d'après l'investigateur l'incidence des effets indésirables liés au médicament au cours des première, deuxième, troisième et quatrième années 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 d'effets indésirables au cours de la première année de traitement dans le groupe traité par l'administration concomitante était due à une incidence plus élevée de troubles du système de reproduction, en particulier des troubles de l'éjaculation, observée dans ce groupe.

Selon l'investigateur, les effets indésirables liés au médicament et rapportés avec une incidence égale ou supérieure à 1 % au cours de la première année de traitement dans l'étude CombAT, dans des études cliniques dans l'HBP traitée par monothérapie et dans l'étude REDUCE sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.

De plus, les effets indésirables de la tamsulosine listés ci-dessous sont basés sur des informations disponibles dans le domaine public. Les fréquences des événements indésirables peuvent augmenter lorsque le traitement par l'association est utilisé.

La fréquence des effets indésirables issus des essais cliniques est :

Fréquent : ? 1/100 à 1/10, Peu fréquent : ? 1/1 000 à 1/100, Rare : ? 1/10 000 à 1/1 000, Très rare : 1/10 000. Pour chaque groupe SCO (Système Classe Organe), les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe organe	Effets indésirables	Dutastéride+ tamsulosine ^a	Dutastéride	Tamsulosine
Affections du système nerveux	Syncope	-	-	Rare
	Sensations vertigineuses	Fréquent	-	Fréquent
	Céphalées	-	-	Peu fréquent
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque (Terme composite ¹)	Peu fréquent	Peu fréquent	-
	Palpitations	-	-	Peu fréquent

Système classe organe	Effets indésirables	Dutastéride+ tamsulosine ^a	Dutastéride	Tamsulosine
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique	-	-	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinite	-	-	Peu fréquent
	Constipation	-	-	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	-	-	Peu fréquent
	Nausée	-	-	Peu fréquent
	Vomissements	-	-	Peu fréquent
	Angioedème	-	-	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson	-	-	Très rare
	Urticaire	-	-	Peu fréquent
	Rash	-	-	Peu fréquent
	Prurit	-	-	Peu fréquent
	Priapisme	-	-	Très rare
	Impuissance ³	Fréquent	Fréquent	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Modification (diminution) de la libido ³	Fréquent	Fréquent	-
	Troubles de l'éjaculation ^{3 ^}	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Affections du sein ²	Fréquent	Fréquent	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	-	-	Peu fréquent

a. Dutastéride + tamsulosine : à partir de l'étude CombAT - les fréquences de ces événements indésirables diminuent dans le temps sous traitement, de la 1ère à la 4ème année.

b. Dutastéride : à partir des études cliniques dans l'HBP traitée par monothérapie.

c. Tamsulosine : à partir du profil de sécurité européen de la tamsulosine.

d. Etude REDUCE (voir rubrique 5.1).

1. 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.

2. Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.

3. Ces événements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant la monothérapie et l'association à la tamsulosine). Ces événements indésirables peuvent

persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

^ Incluant une diminution du volume de sperme.

AUTRES DONNEES

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

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

Données de pharmacovigilance après mise sur le marché

Les effets indésirables issus de l'expérience post commercialisation internationale sont identifiés à partir de notifications spontanées de pharmacovigilance. Par conséquent, la véritable incidence est indéterminée.

Dutastéride

Affections du système immunitaire

Indéterminée : Réactions allergiques, y compris éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème localisé et angioœdème.

Affections psychiatriques

Indéterminée : Dépression

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquente : Alopécie (principalement une perte des poils), hypertrichose.

Affections des organes de reproduction et du sein

Indéterminée : Douleur et gonflement testiculaire

Tamsulosine

Au cours de la pharmacovigilance post commercialisation, des cas de syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP), une variante du syndrome de la pupille étroite, survenus lors d'interventions chirurgicales de la cataracte, ont été associés aux antagonistes des adrénorécepteurs alpha1, notamment la tamsulosine (voir rubrique 4.4).

De plus, fibrillation auriculaire, arythmie, tachycardie, dyspnée, épistaxis, vision floue, déficience visuelle, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, trouble ou absence d'éjaculation, éjaculation rétrograde et bouche sèche ont été rapportés en association avec l'utilisation de la tamsulosine. La fréquence des événements et le rôle de la tamsulosine dans leur causalité ne peuvent pas être déterminés de manière fiable.

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

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage en DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN. Les données suivantes reflètent les informations disponibles relatives à chacun des composants.

Dutastéride

Lors des études avec le dutastéride effectuées auprès de volontaires sains, des doses quotidiennes uniques de dutastéride allant jusqu'à 40 mg/jour (80 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans problème significatif de tolérance. Dans les études cliniques, des doses quotidiennes de 5 mg ont été administrées aux sujets pendant 6 mois sans autres effets indésirables que ceux observés aux doses thérapeutiques de 0,5 mg.

Il n'existe pas d'antidote spécifique du dutastéride, par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien approprié doit être administré.

Tamsulosine

Un surdosage aigu en chlorhydrate de tamsulosine 5 mg a été rapporté. Une hypotension aiguë (tension artérielle systolique à 70 mm Hg), des vomissements et des diarrhées ont été observés. Ces symptômes ont été traités par des liquides de remplacement et le patient a pu rentrer chez lui le jour même. En cas d'hypotension aiguë survenant après un surdosage, il convient de prendre des mesures adéquates sur le plan cardiovasculaire. La tension artérielle peut être restaurée et la fréquence cardiaque être normalisée en allongeant le patient. Si ceci n'est pas efficace, des produits augmentant la volémie et, si nécessaire, des vasopresseurs pourraient être utilisés. Une surveillance de la fonction rénale doit être mise en place associée à une prise en charge adaptée. Il est peu probable qu'une dialyse soit utile étant donné que la tamsulosine est très fortement liée aux protéines plasmatiques.

Des mesures, telles que des vomissements provoqués, peuvent être prises afin d'empêcher l'absorption. Lorsqu'il s'agit de grandes quantités, on peut procéder à un lavage d'estomac et administrer du charbon activé ainsi qu'un laxatif osmotique, tel que le sulfate de sodium.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS ADRÉNERGIQUES ALPHA, Code ATC : G04CA52.

L'association dutastéride-tamsulosine est composée de deux médicaments : le dutastéride, un double inhibiteur de la 5 α -réductase (5 ARI) et le chlorhydrate de tamsulosine, un antagoniste des récepteurs adrénergiques α_{1a} et α_{1d} . Les mécanismes d'action de ces médicaments sont complémentaires, améliorent rapidement les symptômes, le débit urinaire et réduisent le risque de rétention urinaire aiguë (RUA) et la nécessité d'une intervention chirurgicale liée à une HBP. Le dutastéride diminue les taux circulants de dihydrotestostérone (DHT) en inhibant les isoenzymes de type 1 et de type 2 de la 5- α -réductase, responsables de la transformation de la testostérone en DHT. La DHT est l'androgène qui est principalement responsable de

l'hypertrophie de la prostate et du développement de l'HBP. La tamsulosine inhibe les récepteurs adrénergiques α_1 et α_1 au niveau du muscle lisse du stroma prostatique et du col vésical. Environ 75 % des récepteurs α_1 dans la prostate sont de sous-type α_1 .

Administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine

Les affirmations suivantes sont basées sur les informations disponibles relatives au traitement par administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine.

Les traitements par le dutastéride 0,5 mg/jour (n = 1623), la tamsulosine 0,4 mg/jour (n = 1611) ou l'administration concomitante de dutastéride 0,5 mg et tamsulosine 0,4 mg (n = 1610) ont été étudiés chez des hommes présentant des symptômes modérés à sévères d'HBP avec un volume prostatique ≥ 30 ml et un taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans le cadre d'une étude multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, sur 4 ans. Environ 53 % des sujets avaient été précédemment traités par un inhibiteur de la 5-alpha-réductase ou un antagoniste des adrénorécepteurs α_1 . Le critère principal d'efficacité au cours des 2 premières années de traitement était la modification au niveau du score international des symptômes de la prostate (IPSS), un score basé sur 8 items issu du questionnaire AUA-SI comprenant une question supplémentaire sur la qualité de vie.

Les critères secondaires d'efficacité pendant les deux premières années de traitement comprenaient le débit urinaire maximal (Q_{max}) et le volume de la prostate. Le score IPSS était significatif à partir du 3^{ème} mois avec l'association en comparaison au dutastéride seul et à partir du 9^{ème} mois en comparaison à la tamsulosine. A partir du 6^{ème} mois, la valeur du Q_{max} était significative avec l'association en comparaison au dutastéride et à la tamsulosine.

L'association dutastéride-tamsulosine permet une plus grande amélioration des symptômes en comparaison avec un traitement par l'un des composants uniquement. Après 2 ans de traitement, l'administration concomitante a montré une amélioration moyenne ajustée statistiquement significative au niveau des scores des symptômes de - 6,2 unités par rapport à la valeur initiale.

L'amélioration moyenne ajustée du débit urinaire initial était de 2,4 ml/sec. avec le traitement par administration concomitante, de 1,9 ml/sec. avec le dutastéride et de 0,9 ml/sec. avec la tamsulosine. L'amélioration moyenne ajustée de l'impact sur la qualité de vie (mesuré par le BPH Impact Index : BII) initiale était de -2,1 unités avec le traitement par administration concomitante, de -1,7 avec le dutastéride et de -1,5 avec la tamsulosine. Après 2 ans de traitement, ces améliorations en termes de débit urinaire et de BII étaient statistiquement significatives pour le traitement par administration concomitante en comparaison des deux monothérapies.

La réduction du volume total de la prostate et du volume de la zone de transition après 2 ans de traitement était statistiquement significative pour le traitement par administration concomitante en comparaison avec le traitement par la tamsulosine en monothérapie.

Le critère principal d'efficacité à 4 ans de traitement était le délai de survenue d'un premier épisode de rétention aiguë d'urine (RAU) ou d'une chirurgie liée à l'HBP. Après 4 ans de traitement, l'association a significativement réduit le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (65,8% de réduction du risque p0,001 ; IC 95% [54,7% - 74,1%]) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. L'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 4,2% pour l'association et de 11,9% pour la tamsulosine (p0,001). L'association a diminué le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP de 19,6% (p=0,18 ; IC 95% [-10,9% - 41,7%]), en comparaison au dutastéride en monothérapie. L'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 5,2% pour le dutastéride.

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (critère composite incluant : détérioration de l'IPSS ≥ 4 points, survenue de

RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire, et insuffisance rénale), le changement du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximum (Qmax) et le volume prostatique.

L'IPSS est un score basé sur 8 items issu du questionnaire AUA-SI comprenant une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les résultats du traitement à quatre ans sont présentés ci-dessous:

Paramètres	Moment de l'évaluation	Association	Dutasteride	Tamsulosine
RAU ou chirurgie liée à l'HBP (%)	Incidence à 48 mois	4,2	5,2	11,9a
Progression clinique* (%)	A 48 mois	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (unités)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Qmax (ml/sec)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Volume prostatique (ml)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Volume de la zone transitionnelle prostatique (ml) #	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
BPH Index Impact (BII) (unités)	[Niveau de référence] 48 mois (écart par rapport au niveau de référence)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
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] -1,3b	[3,6] -1,1a

Les valeurs des niveaux de référence sont des valeurs moyennes et les variations par rapport au niveau de référence sont des variations ajustées à la moyenne.

* La progression clinique a été définie comme un critère composite incluant : la détérioration de l'IPSS ≥ 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire, et insuffisance rénale.

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

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

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

Dutastéride

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

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

L'AUA-SI est un questionnaire de sept items sur les symptômes liés à l'HBP dont le score maximal est de 35. Au début des études, les patients avaient un score moyen d'environ 17. Après 6 mois, 1 et 2 ans de traitement, le groupe placebo avait une amélioration moyenne respectivement de 2,5, 2,5 et 2,3 points, alors que le groupe AVODART avait une amélioration respectivement de 3,2, 3,8 et 4,5 points. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration de l'AUA-SI observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Q_{max} (débit urinaire maximum) :

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

Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale :

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

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

Distribution des cheveux :

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

Fonction thyroïdienne :

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans une étude sur un an chez le volontaire sain. Les taux de thyroxine libre ont été stables sous traitement par dutastéride, mais les taux de TSH ont légèrement augmenté (de 0,4 MCIU/ml) comparés au placebo à l'issue de l'année de traitement. Cependant, comme les taux de TSH ont été variables, les écarts médians de TSH (1,4 - 1,9 MCIU/ml) sont restés dans les limites de la normale (0,5 - 5/6 MCIU/ml), les taux de thyroxine libre ont été stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le dutastéride ; les changements sur la TSH n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. Dans toutes les études cliniques, il n'a pas été mis en évidence d'altération de la fonction thyroïdienne par le dutastéride.

Néoplasie du sein :

Au cours des essais cliniques d'une durée de 2 ans, représentant une exposition de 3374 patient-années, ainsi que dans la phase d'extension de 2 ans en ouvert, il y a eu 2 cas de cancer du sein chez les patients traités par dutastéride et 1 cas chez un patient qui a reçu le placebo. Dans les essais cliniques d'une durée de 4 ans, CombAT et REDUCE, pour lesquels l'exposition totale a été de 17489 patient-années au dutastéride et 5027 patient-années pour l'association dutastéride et tamsulosine, aucun cas de cancer du sein n'a été rapporté quelque soit le groupe de traitement.

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 5 ARI ; l'une était conduite aux Etats-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 1ère étude n'ont pas permis d'identifier une corrélation en faveur entre l'utilisation des 5 ARI et la survenue du cancer du sein chez l'homme (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 2nde étude, l'odds ratio estimé du cancer du sein chez l'homme associé à un traitement par 5 ARI en comparaison à la non utilisation de 5 ARI 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 à la posologie de 0,5 mg/jour sur les caractéristiques du sperme ont été évalués chez des volontaires sains âgés de 18 à 52 ans (n = 27 sous dutastéride, n = 23 sous placebo) pendant 52 semaines de traitement et 24 semaines de suivi après l'arrêt du traitement.

A la 52ème semaine, les pourcentages moyens de réduction par rapport aux valeurs initiales, du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la mobilité des spermatozoïdes étaient respectivement de 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe dutastéride par rapport au groupe placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes étaient inchangées.

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

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

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

Evènements indésirables cardiovasculaires :

Dans une étude (Etude CombAT), d'une durée de 4 ans réalisée dans l'HBP avec le dutastéride en association à la tamsulosine chez 4844 hommes l'incidence du critère composite « insuffisance cardiaque » dans le groupe traité par l'association (14/1610, 0,9%) était plus élevée

que dans les groupes recevant du dutastéride (4 / 1623, 0,2%) ou de la tamsulosine (10 / 1611, 0,6%) en monothérapie.

Dans une autre étude (Etude REDUCE) d'une durée de 4 ans réalisée chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, présentant une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans, les résultats ont montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets prenant 0,5 mg de dutastéride par jour (30 / 4105, 0,7%) que chez les sujets prenant un placebo (16 / 4126, 0,4%).

Une analyse réalisée a posteriori de cette étude a montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets recevant du dutastéride en association avec un antagoniste des adrénorécepteurs alpha1 (12 / 1152, 1,0%), que chez les sujets recevant du dutastéride (18 / 2953, 0,6%), ou un antagoniste des adrénorécepteurs alpha1 (1 / 1399, 0,1%), ou un placebo (15 / 2727, 0,6%) en monothérapie.

Dans une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo ou comparateurs (n = 18 802), évaluant les risques de survenue d'évènements 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

Après 4 années de traitement, une comparaison du dutastéride à un placebo chez 8231 hommes âgés de 50 à 75 ans, avec une biopsie préalable négative pour le cancer de la prostate et une valeur de base de PSA comprise entre 2,5 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de 50 à 60 ans, ou entre 3 ng/ml et 10,0 ng/ml dans le cas d'hommes âgés de plus de 60 ans (l'étude REDUCE) a été effectuée. 6 706 sujets ont eu des données disponibles d'une biopsie à l'aiguille de la prostate (principalement prévues par le protocole) pour déterminer les scores de Gleason. Dans l'étude, un diagnostic de cancer de la prostate a été effectué chez 1517 sujets. La majorité des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les 2 groupes de traitement étaient considérés comme de bas grade (Gleason 5 et 6, 70%).

Une incidence plus élevée des cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans le groupe dutastéride (n=29, 0,9%) en comparaison au groupe placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15).

Après une et deux années de traitement, le nombre de sujets avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était identique dans le groupe dutastéride (n=17, 0,5%) et le groupe placebo (n=18, 0,5%).

Après trois et quatre années de traitement, le nombre de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe dutastéride (n=12, 0,5%) que dans le groupe placebo (n=1, 0,1%) (p=0,0035).

Chez les hommes à risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet du dutastéride au-delà de 4 ans de traitement.

Le pourcentage de sujets diagnostiqués avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était cohérent entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe dutastéride (0,5% à chaque période). Dans le groupe placebo, le pourcentage de sujets présentant un cancer de Gleason 8 à 10 était plus faible à 3 et 4 ans qu'après une et deux années de traitement (0,1% versus 0,5%, respectivement) (voir rubrique 4.4). Il n'y a eu aucune différence dans l'incidence des cancers avec un score de Gleason de 7 à 10 (p=0,81).

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 sur 4 ans réalisée dans l'HBP (l'étude CombAT), sans biopsie initialement prévue par le protocole et où tous les diagnostics de cancers de la prostate ont été établis sur des biopsies « pour cause », les taux de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 étaient de 0,5 % (n=8) avec 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 établie.

Effets sur la fonction sexuelle :

Les effets du 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 (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 du dutastéride-tamsulosine, qui a été notée avec une plus grande satisfaction statistiquement significative tout au long des 12 mois 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.

Tamsulosine

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal. Elle soulage l'obstruction en relâchant le muscle lisse au niveau de la prostate et de l'urètre, améliorant ainsi les symptômes obstructifs. Elle améliore également les symptômes irritatifs dans lesquels l'instabilité de la vessie joue un rôle important. Ces effets sur les symptômes obstructifs et irritatifs perdurent au cours d'un traitement sur le long terme. La nécessité d'une intervention chirurgicale ou d'une mise en place d'une sonde urinaire est retardée de manière significative.

Les antagonistes des récepteurs alpha1-adrénergiques peuvent diminuer la tension artérielle en abaissant les résistances vasculaires périphériques. Il n'a pas été observé de réduction de la tension artérielle cliniquement significative au cours des études sur la tamsulosine.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La bioéquivalence entre l'association dutastéride-tamsulosine et l'administration concomitante de façon séparée de capsules de dutastéride et de gélules de tamsulosine a été démontrée.

L'étude de bioéquivalence sur une dose unique a été réalisée après un repas et à jeun. Une réduction de 30 % de la Cmax a été observée pour le composant tamsulosine de l'association dutastéride-tamsulosine après un repas par rapport à jeun. L'alimentation n'a produit aucun effet sur l'Aire Sous la Courbe de la tamsulosine

Absorption

Dutastéride

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.

Tamsulosine

La tamsulosine est absorbée au niveau de l'intestin et est presque complètement biodisponible. Le taux et l'importance de l'absorption de la tamsulosine sont réduits lorsque le médicament est pris dans les 30 minutes suivant un repas. L'uniformité de l'absorption peut être assurée par le patient s'il prend toujours DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN après le même repas. La tamsulosine montre une exposition plasmatique proportionnelle à la dose.

Après une dose unique de tamsulosine après un repas, les concentrations plasmatiques de la tamsulosine atteignent un pic environ 6 heures après la prise et, à l'état d'équilibre qui est atteint le 5ème jour du dosage multiple, la Cmax moyenne chez les patients est supérieure de deux tiers environ à celui atteint après une dose unique. Bien que ces observations aient été effectuées chez des patients âgés, le même résultat est prévisible chez des patients plus jeunes.

Distribution

Dutastéride

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 (Css), 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%.

Tamsulosine

Chez l'homme, la tamsulosine est liée à près de 99 % aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est faible (environ 0,2 l/kg).

Biotransformation

Dutastéride

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 humaines.

Tamsulosine

Chez l'homme, il n'y a pas de bioconversion énantiomérique de l'isomère R(-) du chlorhydrate de tamsulosine à l'isomère S(+). Le chlorhydrate de tamsulosine est essentiellement métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie et moins de 10 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Cependant, le profil pharmacocinétique des métabolites chez l'homme n'a pas été établi.

In vitro, les résultats indiquent que le CYP3A4 et le CYP2D6 sont impliqués dans le métabolisme de la tamsulosine ainsi que la faible participation d'autres isoenzymes CYP. L'inhibition des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments peut conduire à une imprégnation accrue à la tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les métabolites du chlorhydrate de tamsulosine subissent une conjugaison étendue à un glucuronide ou à un sulfate avant leur excrétion rénale.

Élimination

Dutastéride

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

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

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

Tamsulosine

La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine avec près de 9 % d'une dose présente sous la forme de substance active inchangée.

Après l'administration orale ou intraveineuse d'une forme à libération immédiate, la demi-vie plasmatique d'élimination de la tamsulosine varie de 5 à 7 heures. Etant donné qu'avec les gélules de tamsulosine à libération prolongée, le taux d'absorption dans l'organisme est contrôlé, la demi-vie d'élimination apparente de la tamsulosine après un repas est environ de 10 heures, et d'environ 13 heures à l'état d'équilibre.

Sujet âgé

Dutastéride

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'imprégnation systémique au dutastéride, mais la demi-vie d'élimination était plus courte chez les hommes de moins de 50 ans. La demi-vie d'élimination n'était pas significativement différente entre le groupe 50-69 ans et le groupe de plus de 70 ans.

Tamsulosine

Une comparaison entre études de l'imprégnation totale au chlorhydrate de tamsulosine (Aire Sous la Courbe) et de la demi-vie indique que les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de tamsulosine peuvent être légèrement prolongés chez les sujets mâles âgés par rapport aux sujets volontaires mâles jeunes et en bonne santé. La clairance intrinsèque est

indépendante de la liaison du chlorhydrate de tamsulosine à l'alpha 1 glycoprotéine acide AAG), mais elle diminue avec l'âge et génère une imprégnation totale supérieure de 40 % (Aire Sous la Courbe) chez les sujets âgés de 55 à 75 ans par rapport aux sujets âgés de 20 à 32 ans.

Insuffisance rénale

Dutastéride

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

Tamsulosine

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 6 sujets en insuffisance rénale légère à modérée ($30 \leq \text{Clcr} \leq 70 \text{ ml/mn/1,73m}^2$) ou modérée à sévère ($10 \leq \text{Clcr} \leq 30 \text{ ml/mn/1,73m}^2$) et 6 sujets normaux ($\text{Clcr} > 90 \text{ ml/mn/1,73m}^2$). Alors qu'un changement dans la concentration plasmatique totale du chlorhydrate de tamsulosine a été observé en conséquence de l'altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) de chlorhydrate de tamsulosine, ainsi que la clairance intrinsèque, sont restées relativement constantes. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose des gélules de chlorhydrate de tamsulosine chez les patients en insuffisance rénale. Toutefois, les patients atteints d'une maladie rénale en phase terminale ($\text{Clcr} \leq 10 \text{ ml/mn/1,73m}^2$) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Hepatic impairment

Dutastéride

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 4.3).

Comme le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques de dutastéride et un allongement de la demi-vie sont attendus chez les insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tamsulosine

La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 8 sujets présentant des troubles hépatiques modérés (classification de Child-Pugh : grades A et B) et 8 sujets sains. Alors qu'un changement dans la concentration plasmatique globale du chlorhydrate de tamsulosine a été observé en conséquence de l'altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) de chlorhydrate de tamsulosine ne change pas de manière significative. Seule une légère modification (32 %) au niveau de la clairance intrinsèque du chlorhydrate de tamsulosine non lié a été observée. Ainsi, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de chlorhydrate de tamsulosine chez les patients souffrant d'une affection hépatique modérée. Le chlorhydrate de tamsulosine n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une affection hépatique sévère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas eu d'études non cliniques concernant DUTASTERIDE/TAMSULOSINE BIOGARAN. Le dutastéride et le chlorhydrate de tamsulosine ont été individuellement étudiés en détail dans des tests de toxicité chez l'animal et les résultats étaient cohérents avec les actions

pharmacologiques connues des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et des antagonistes des adrénorécepteurs alpha1. Les affirmations suivantes sont le reflet des informations disponibles relatives à chacun des composants.

Dutastéride

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

Des études de toxicité sur la reproduction chez les rats mâles ont montré une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, ainsi qu'une diminution de la sécrétion des glandes génitales accessoires et une baisse des indices de fertilité (liée à l'effet pharmacologique du dutastéride). La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha réductase, une féminisation des fœtus mâles chez les rats et les lapins a été observée lors de l'administration du dutastéride au cours de la gestation.

Le dutastéride a été retrouvé dans le sang de rats femelles après accouplement avec des mâles traités. Lorsque le dutastéride a été administré à des primates pendant la gestation, aucune féminisation de fœtus mâles n'a été observée à des niveaux d'exposition systémique suffisamment supérieurs à ceux qui pourraient être atteints via le sperme humain. Il est peu probable qu'un fœtus mâle puisse être affecté par le passage du dutastéride dans le sperme.

Tamsulosine

Les études de génotoxicité et de toxicité générale n'ont fait apparaître aucun risque particulier pour les êtres humains autres que ceux relatifs aux propriétés pharmacologiques de la tamsulosine.

Dans des études de cancérogénicité menées sur des rats et des souris, le chlorhydrate de tamsulosine a provoqué une augmentation de l'incidence de changements prolifératifs des glandes mammaires chez les femelles. Ces résultats, qui sont probablement liés à une hyperprolactinémie et sont uniquement constatés à des doses élevées, ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique.

L'administration de fortes doses de chlorhydrate de tamsulosine a provoqué une diminution réversible de la fertilité chez les rats pouvant être due à une modification du sperme ou à des troubles de l'éjaculation. Les effets de la tamsulosine sur la numération des spermatozoïdes et leur fonction n'ont pas été évalués.

L'administration de chlorhydrate de tamsulosine à des rates et lapines en gestation à des doses plus élevées que les doses thérapeutiques n'ont fait apparaître aucun effet nocif pour le fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Enveloppe de la gélule:

Hypromellose, carraghénanes (E407), chlorure de potassium, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), jaune orangé S (E110).

Contenu de la capsule molle de dutastéride:

Contenu de la capsule:

Monocaprylocaprate de glycérol, Butylhydroxytoluène (E321).

Enveloppe de la capsule molle:

Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), triglycérides à chaîne moyenne, lécithine (peut contenir de l'huile de soja) (E322).

Microgranules de tamsulosine:

Cellulose microcristalline, dispersion à 30 % de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1), stéarate de magnésium, hydroxyde de sodium, triacétine, talc, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Pour les flacons PEHD : ne pas utiliser plus de 6 semaines pour le format de 30 gélules et plus de 18 semaines pour le format de 90 gélules, après la première ouverture.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène de haute densité (PEHD) munis des bouchons sécurité enfant en polypropylène scellés par un film Aluminium.

Plaquettes (Aluminium/Aluminium).

Ils sont disponibles en formats de 7, 30 et 90 gélules conditionnées dans des flacons en PEHD ou sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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 gélules endommagées doit être évité. En cas de contact avec des gélules 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

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES
FRANCE

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

- 34009 301 887 2 9 : 7 gélules en Flacon (PEHD).

- 34009 301 887 3 6 : 30 gélules en Flacon (PEHD).
- 34009 301 887 5 0 : 7 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 887 6 7 : 30 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 550 683 6 5 : 90 gélules en Flacon (PEHD).
- 34009 550 683 7 2 : 90 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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