**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Combodart 0,5 mg / 0,4 mg, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire
Chaque capsule contient de la lécithine (pouvant contenir de l'huile de soja) et du jaune orangé (E 110). Chaque gélule contient ≤ 0,1 mg de jaune orangé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules de forme oblongue, constituées d'un corps brun et d'une coiffe orange, marquées GS 7CZ à l'encre noire.

Chaque gélule se compose de granulés de chlorhydrate de tamsulosine à libération modifiée et d'une capsule de dutastéride en gélatine molle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et d'intervention chirurgicale chez les patients présentant des symptômes modérés à sévères de 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

*Chez l'adulte (y compris le sujet âgé)*

La posologie recommandée de Combodart est d'une gélule (0,5 mg/ 0,4 mg) une fois par jour.

Si besoin est, Combodart peut être utilisé en remplacement d'une bithérapie par administration concomitante de dutastéride et de chlorhydrate de tamsulosine afin de simplifier le traitement.

Dans les cas où cela est cliniquement justifié, le passage direct d'une monothérapie à base de dutastéride ou de chlorhydrate de tamsulosine à Combodart peut être envisagé.

*Insuffisance rénale*

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'association dutastéride-tamsulosine n'ont fait l'objet d'aucune étude. Il n'est pas nécessaire de prévoir un ajustement de la posologie chez les insuffisants rénaux (voir rubriques 4.4 et 5.2).

*Insuffisance hépatique*

Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'association dutastéride-tamsulosine n'ont fait l'objet d'aucune étude ; par conséquent, le médicament sera utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'utilisation de Combodart est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

*Population pédiatrique*

L'association dutastéride-tamsulosine est contre-indiquée dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients recevront pour instruction d'avaler les gélules en entier, environ 30 minutes après le même repas chaque jour. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni ouvertes. Le contact avec le contenu de la capsule de dutastéride se trouvant à l'intérieur de la gélule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée.

## 4.3 Contre-indications

Combodart est contre-indiqué chez :

- la femme, l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 4.6),
- les patients présentant une hypersensibilité au dutastéride, à d'autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, à la tamsulosine (y compris œdème de Quincke induit par la tamsulosine), au soja, à l'arachide ou à l'un des autres excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- les patients ayant des antécédents d'hypotension orthostatique,
- les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

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

Étant donné l'augmentation potentielle du risque d'événements indésirables (notamment insuffisance cardiaque), le traitement combiné sera prescrit après une évaluation soigneuse des risques et bénéfices et après avoir pris en compte les autres options thérapeutiques existantes, notamment les monothérapies.

*Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade*

L'étude REDUCE, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de 4 ans, a évalué l'effet du dutastéride 0,5 mg par jour chez des patients courant un risque élevé de cancer prostatique (incluant des hommes âgés de 50 à 75 ans, ayant des taux de PSA de 2,5 à 10 ng/ml et une biopsie prostatique négative 6 mois avant l'enrôlement dans l'étude) par rapport à un placebo. Les résultats de cette étude ont révélé une incidence plus élevée de cancers prostatiques ayant un score de Gleason de 8-10 chez les hommes traités par dutastéride (n=29, 0,9 %), comparativement au placebo (n=19, 0,6 %). La relation entre le dutastéride et les cancers prostatiques ayant un score de Gleason de 8-10 n'est pas claire. Dès lors, il convient d'évaluer régulièrement le risque de cancer de la prostate chez les hommes prenant Combodart (voir rubrique 5.1).

*Antigène spécifique de la prostate (PSA)*

Le taux sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) est un examen important pour le dépistage du cancer de la prostate. Après 6 mois de traitement, Combodart entraîne une réduction des taux sériques moyens de PSA d'environ 50 %.

Il convient d'établir une nouvelle valeur initiale du PSA pour les patients recevant Combodart après 6 mois de traitement. Il est recommandé de surveiller régulièrement le PSA ensuite. Toute élévation confirmée du taux de PSA le plus bas sous Combodart peut signaler la présence d'un cancer de la prostate ou la non observance du traitement par Combodart et doit donc être évaluée avec soin, même si les valeurs restent dans la plage normale pour des hommes ne prenant pas d'inhibiteur de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Lors de l'interprétation du taux de PSA d'un patient prenant le dutastéride, il convient de rechercher des valeurs antérieures à des fins de comparaison.

Le traitement par Combodart n'interfère pas dans l'utilisation du PSA comme outil d'aide au diagnostic du cancer de la prostate après qu'une nouvelle valeur initiale a été établie.

Le taux sérique de PSA total retrouve sa valeur initiale dans les 6 mois après l'arrêt du traitement. Le rapport PSA libre sur PSA total reste constant, même sous l'influence de Combodart. Si le clinicien décide d'utiliser la fraction libre du PSA comme aide au dépistage du cancer de la prostate chez des hommes traités par Combodart, aucun ajustement de cette valeur ne semble nécessaire.

Un toucher rectal, ainsi que d'autres examens visant à dépister un cancer de la prostate ou toute autre affection pouvant causer les mêmes symptômes que l'HBP, devront être effectués chez les patients avant d'instaurer le traitement par Combodart, puis régulièrement par la suite.

*Effets indésirables cardiovasculaires*

Dans deux études cliniques d'une durée de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (terme composite combinant les événements signalés, principalement l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance cardiaque congestive) était légèrement plus élevée parmi les sujets prenant l'association dutastéride plus un antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$, principalement la tamsulosine, que parmi les sujets ne prenant pas cette association. Toutefois, l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans ces études était plus faible dans tous les groupes recevant le traitement actif, comparativement au groupe placebo, et d'autres données disponibles au sujet du dutastéride ou des antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$ ne permettent pas de tirer de conclusion au sujet d'une augmentation des risques cardiovasculaires (voir rubrique 5.1).

*Néoplasie du sein*

On a rapporté de rares cas de cancers du sein masculins chez des sujets prenant du dutastéride lors des études cliniques et après sa commercialisation. Toutefois, les études épidémiologiques n'ont pas montré d'augmentation du risque de développement d'un cancer du sein chez l'homme, en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (voir rubrique 5.1). Les médecins doivent demander à leurs patients de rapporter immédiatement tout changement au niveau de leur tissu mammaire tel que nodules ou un écoulement au niveau du mamelon.

*Insuffisance rénale*

Le traitement des patients en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min) devra être envisagé avec prudence dans la mesure où cette population n'a fait l'objet d'aucune étude.

*Hypotension*

Orthostatique : Comme avec d'autres antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$, une réduction de la tension artérielle peut être observée au cours du traitement par tamsulosine et elle peut, dans de rares cas, entraîner une syncope. Il sera conseillé aux patients débutant un traitement par Combodart de s'asseoir ou de s'allonger dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (vertiges, faiblesse) jusqu'à disparition des symptômes.

Afin de minimiser le risque d'hypotension orthostatique, le patient doit être hémodynamiquement stable sous traitement par antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$ avant d'instaurer un traitement par inhibiteurs de la PDE5.
Symptomatique : La prudence est de rigueur lors de la co-administration de bloqueurs alpha-adrénergiques, incluant la tamsulosine, et des inhibiteurs de la PDE5 (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil). Les antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$ et les inhibiteurs de la PDE5 sont tous deux des vasodilatateurs susceptibles d'abaisser la tension artérielle. L'utilisation concomitante de ces deux classes de médicaments peut potentiellement entraîner une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

*Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire*

Un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS, variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours de chirurgies de la cataracte chez certains patients traités ou ayant été traités par la tamsulosine. L'IFIS peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention. L'instauration d'un traitement par Combodart chez les patients devant subir une chirurgie de la cataracte n'est par conséquent pas recommandée.

Au cours de l'évaluation préopératoire, les chirurgiens de la cataracte et les équipes ophtalmologiques devront vérifier si le patient devant subir une chirurgie de la cataracte est ou a été traité par Combodart afin de permettre la mise en place de mesures adaptées pour gérer l'IFIS au cours de l'intervention.

L'arrêt du traitement par tamsulosine 1 à 2 semaines avant une chirurgie de la cataracte est considéré comme utile selon des observations empiriques, mais le bénéfice et la durée nécessaire d'interruption du traitement avant la chirurgie n'ont pas encore été établis.

*Gélules endommagées*

Le dutastéride étant absorbé par la peau, les femmes, enfants et adolescents devront éviter tout contact avec une gélule endommagée (voir rubrique 4.6). Le cas échéant, la zone de contact devra être lavée immédiatement à l'eau et au savon.

*Inhibiteurs des CYP3A4 et CYP2D6*

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p.ex. le kétoconazole) ou, dans une moindre mesure, avec des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (p.ex. la paroxétine) peut augmenter l'exposition à la tamsulosine (voir rubrique 4.5). Le chlorhydrate de tamsulosine n'est dès lors pas recommandé chez les patients qui prennent un inhibiteur puissant du CYP3A4 et doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent un inhibiteur modéré du CYP3A4, un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6, une association d'inhibiteurs de CYP3A4 et CYP2D6 ou chez des patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2D6.

*Insuffisance hépatique*

Combodart n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients présentant une affection hépatique. Combodart sera administré avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

*Changements de l'humeur et dépression*

Des changements de l'humeur, notamment une humeur dépressive, une dépression et, moins fréquemment, des idées suicidaires, ont été signalées chez des patients traités par un autre inhibiteur oral de la 5-alpha réductase. Il convient de conseiller aux patients de consulter un professionnel de santé si l'un de ces symptômes se manifeste.

*Excipients*

Ce médicament contient le colorant jaune orangé (E110), susceptible d'entraîner des réactions allergiques.

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

Combodart n'a fait l'objet d'aucune étude d'interaction médicamenteuse. Les observations suivantes se rapportent aux informations disponibles concernant chacun de ses composants.

*Dutastéride*

Pour connaître les informations relatives à la réduction des taux sériques de PSA au cours du traitement par dutastéride et consulter des indications sur le dépistage du cancer de la prostate, veuillez-vous reporter à la rubrique 4.4.

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

Le dutastéride est éliminé principalement par métabolisation. Des études *in vitro* indiquent que cette métabolisation est catalysée par le CYP3A4 et le CYP3A5. Aucune étude d'interaction formelle n'a porté sur les inhibiteurs puissants du CYP3A4. Toutefois, au cours d'une étude pharmacocinétique de population, les concentrations sériques en dutastéride ont été respectivement supérieures en moyenne de 1,6 à 1,8 fois chez un petit nombre de patients traités de façon concomitante par vérapamil ou diltiazem (inhibiteurs modérés du CYP3A4 et inhibiteurs de la P-glycoprotéine) par rapport aux autres patients.

L'association à long terme de dutastéride et d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par ex. ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, kétoconazole *per os*) peut entraîner une augmentation des taux sériques de dutastéride. Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est improbable. Cependant, une réduction de la fréquence d'administration du dutastéride peut être envisagée si des effets indésirables sont observés. Il est à noter qu'en cas d'inhibition enzymatique, la longue demi-vie peut être prolongée encore davantage et plus de 6 mois de traitement concomitant peuvent alors être nécessaires pour atteindre un nouvel état d'équilibre.

L'administration de 12 g de cholestyramine une heure après l'administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride n'a eu aucun impact sur la pharmacocinétique du dutastéride.

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

Une étude à petite échelle (n = 24) d'une durée de deux semaines menée chez des hommes sains a montré que le dutastéride (0,5 mg/jour) n'exerçait aucun effet sur la pharmacocinétique de la tamsulosine ou de la térazosine. Cette étude n'a également permis de démontrer aucune interaction pharmacodynamique.

Le dutastéride n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la warfarine ou de la digoxine, ce qui indique que le dutastéride n'inhibe/n'induit ni le CYP2C9, ni la P-glycoprotéine de transport. Des études d'interaction *in vitro* ont montré que le dutastéride n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4.

*Tamsulosine*

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec des médicaments à effet hypotenseur, notamment des anesthésiques, des inhibiteurs de la PDE5 et autres antagonistes des adrénorécepteurs $alpha_1$, est susceptible de renforcer les effets hypotenseurs. L'association dutastéride-tamsulosine ne doit pas être utilisée avec d'autres antagonistes des adrénorécepteurs $alpha_1$.

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une augmentation de la Cmax et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine d'un facteur de 2,2 et 2,8, respectivement. L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine et de paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) a entraîné 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 lors de l'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. Les effets produits par l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et d'inhibiteurs du CYP2D6 avec le chlorhydrate de tamsulosine n'ont pas fait l'objet d'une évaluation clinique, bien qu'il existe un risque d'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 entraîné une baisse de la clairance (26 %) et une augmentation de l'ASC (44 %) du chlorhydrate de tamsulosine. On utilisera avec précaution l'association dutastéride-tamsulosine et cimétidine.

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse entre le chlorhydrate de tamsulosine et la warfarine n'a été menée. Aucune conclusion ne peut être tirée des résultats d'études limitées menées *in vitro* et *in vivo*. Le diclofénac et la warfarine peuvent toutefois augmenter la vitesse d'élimination de la tamsulosine. Des mesures de précaution devront être prises en cas d'administration concomitante de warfarine et de chlorhydrate de tamsulosine.

Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine avec l'aténolol, l'énalapril, la nifédipine ou la théophylline. L'administration concomitante de furosémide entraîne une baisse des concentrations plasmatiques en tamsulosine ; ces concentrations étant toutefois maintenues dans les limites de la normale, la posologie ne nécessite aucun ajustement.

*In vitro*, le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide, la chlormadinone, l'amitryptyline, le diclofénac, le glibenclamide et la simvastatine ne modifient pas la fraction libre de tamsulosine dans le plasma humain. La tamsulosine ne modifie pas non plus la fraction libre du diazépam, du propranolol, du trichlorméthiazide et de la chlormadinone.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Combodart est contre-indiqué chez la femme. Aucune étude concernant les effets de Combodart sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité n'a été menée. Les observations suivantes se rapportent aux informations tirées des études menées sur chacun de ses composants (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Tout comme les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, le dutastéride inhibe la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone et peut, en cas d'administration à une femme enceinte portant un fœtus mâle, inhiber le développement des organes génitaux externes du fœtus (voir rubrique 4.4). De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme de sujets ayant reçu ce médicament. On ne sait pas si un fœtus mâle subira des effets indésirables en cas d'exposition de sa mère au sperme d'un patient traité par dutastéride (ce risque existant plus particulièrement au cours des 16 premières semaines de grossesse).

Comme avec tous les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, en cas de grossesse avérée ou potentielle de la partenaire du patient, il est recommandé au patient d'utiliser un préservatif afin d'éviter toute exposition de sa partenaire à son sperme.

L'administration du chlorhydrate de tamsulosine à des rates et à des lapines gestantes n'a mis en évidence aucune preuve de nocivité pour le fœtus.

Pour plus d'informations sur les données précliniques, voir rubrique 5.3.

Allaitement

On ignore si le dutastéride ou la tamsulosine passent dans le lait maternel.

Fertilité

Il a été signalé que le dutastéride modifiait les caractéristiques du sperme (réduction du nombre de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes) chez l'homme sain (voir rubrique 5.1). La possibilité d'une diminution de la fertilité masculine ne peut être exclue.

Les effets du chlorhydrate de tamsulosine sur la numérotation des spermatozoïdes ou de leur fonction n'ont pas été évalués.

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

Aucune étude relative aux effets de Combodart sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, les patients devront être informés de la survenue éventuelle de symptômes liés à une hypotension orthostatique (par ex. des vertiges) lors du traitement par Combodart.

## 4.8 Effets indésirables

Les données présentées ici se rapportent à l'administration concomitante du dutastéride et de la tamsulosine issue de l'analyse à 4 ans réalisée dans le cadre de l'étude CombAT (*Combination of Avodart and Tamsulosin* : Association d'Avodart et de tamsulosine), consistant en une comparaison entre dutastéride 0,5 mg et tamsulosine 0,4 mg en monoprise quotidienne pendant quatre ans, en association ou en monothérapie. La bioéquivalence de Combodart avec l'administration concomitante de dutastéride et de tamsulosine a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des informations sur les profils d'effets indésirables de chacun des composants (dutastéride et tamsulosine) sont également fournies. Il faut noter que tous les effets indésirables rapportés pour chacun des composants n'ont pas été rapportés avec Combodart. Ils sont mentionnés à titre d'information pour le prescripteur.

Les données à 4 ans issues de l'étude CombAT ont montré que l'incidence de tout événement indésirable imputé au médicament par l'investigateur au cours de la première, deuxième, troisième et quatrième années de traitement atteignait respectivement 22 %, 6 %, 4% et 2% pour l'association dutastéride + tamsulosine, 15%, 6%, 3% et 2% pour le dutastéride en monothérapie, et enfin 13 %, 5%, 2% et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence supérieure des événements indésirables constatée dans le groupe ayant reçu l'association au cours de la première année de traitement était liée à une incidence plus élevée des affections des organes de reproduction observées dans ce groupe, notamment des troubles de l'éjaculation.

Les effets indésirables qui, de l'avis des investigateurs, étaient liés au médicament, et qui ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1 % au cours de la première année de traitement dans l'étude CombAT, dans les études cliniques portant sur une monothérapie en cas d'HBP et dans l'étude REDUCE sont mentionnés dans le tableau ci-dessous.
En outre, les effets indésirables de la tamsulosine mentionnés ci-dessous sont basés sur des informations disponibles dans le domaine public. Les fréquences des effets indésirables peuvent augmenter lors de l'utilisation du traitement combiné.

Fréquence des effets indésirables identifiés lors des études cliniques :
Fréquent : ≥1/100 à <1/10, peu fréquent : ≥1/1000 à 1/100, rare : ≥1/10 000 à <1/1000, très rare : <1/10 000. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes (CSO), les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

| Classes de systèmes d'organes | Effets indésirables | Dutastéride+ tamsulosine[a] | Dutastéride | Tamsulosine[c] |
|---|---|---|---|---|

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Affections du système nerveux | Syncope | - | - | Rare |
| | Vertiges | Fréquent | - | Fréquent |
| | Céphalées | - | - | Peu fréquent |
| Affections cardiaques | Insuffisance cardiaque (terme composite[1]) | Peu fréquent | Peu fréquent[d] | - |
| | Palpitations | - | - | Peu fréquent |
| Affections vasculaires | Hypotension orthostatique | - | - | Peu fréquent |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Rhinite | - | - | Peu fréquent |
| Affections gastro-intestinales | Constipation | - | - | Peu fréquent |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Priapisme | - | - | Très rare |
| | Impuissance[3] | Fréquent | Fréquent[b] | - |
| | Troubles (diminution) de la libido[3] | Fréquent | Fréquent[b] | - |
| | Troubles de l'éjaculation[3] ^ | Fréquent | Fréquent[b] | Fréquent |
| | Affections du sein[2] | Fréquent | Fréquent[b] | - |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Asthénie | - | - | Peu fréquent |

a. Dutastéride + tamsulosine : d'après l'étude CombAT – les fréquences de ces effets indésirables diminuent lors de la poursuite du traitement, de la 1re à la 4e année.
b. Dutastéride : d'après les études cliniques portant sur une monothérapie en cas d'HBP.
c. Tamsulosine : d'après le Profil de Sécurité de Base de l'UE pour la tamsulosine.
d. Étude 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-respiratoire, la cardiomyopathie congestive.
2. Incluant sensibilité mammaire et augmentation du volume des seins.
3. Ces effets indésirables de nature sexuelle sont associés au traitement par dutastéride (incluant monothérapie et association avec la tamsulosine). Ces effets indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle joué par le dutastéride dans cette persistance n'est pas élucidé.
^ Incluant diminution du volume séminal.

AUTRES DONNÉES

L'étude REDUCE a révélé une incidence plus élevée de cancer de la prostate de grade Gleason 8-10 parmi les hommes traités par dutastéride que parmi les hommes sous placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1). Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride sur la diminution 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 au cours des essais cliniques et en post commercialisation : cancer du sein chez l'homme (voir rubrique 4.4).

Données de pharmacovigilance

Les événements indésirables observés en pharmacovigilance au niveau mondial sont issus de rapports spontanés de pharmacovigilance ; par conséquent, leur incidence véritable est indéterminée.

*Dutastéride*

Affections du système immunitaire
Fréquence indéterminée : réactions allergiques, y compris érythème, prurit, urticaire, œdème localisé et œdème de Quincke.

Affections psychiatriques
Fréquence indéterminée : dépression.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : alopécie (principalement perte de poils), hypertrichose.

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquence indéterminée : douleur testiculaire et gonflement testiculaire

*Tamsulosine*

Pendant la période de pharmacovigilance post-commercialisation, un syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (IFIS variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours de chirurgies de la cataracte et associé au traitement par antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$, notamment par la tamsulosine (voir rubrique 4.4.).

En outre, des cas de fibrillation auriculaire, d'arythmie, de tachycardie, de dyspnée, d'épistaxis, de vision floue, d'altération de la vue, d'érythème polymorphe, de dermatite exfoliative, de trouble de l'éjaculation, d'éjaculation rétrograde, d'échec de l'éjaculation et de bouche sèche ont été rapportés en association avec la tamsulosine. La fréquence des événements et le rôle étiologique de la tamsulosine n'ont pas pu 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:

**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

**Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

## 4.9 Surdosage

Aucune donnée concernant le surdosage de Combodart n'est disponible. Les observations suivantes se rapportent aux informations disponibles concernant chacun de ses composants.

*Dutastéride*

Dans des études menées sur des volontaires sains, des doses quotidiennes uniques de dutastéride allant jusqu'à 40 mg/jour (soit 80 fois la dose thérapeutique) ont été administrées pendant 7 jours sans problème significatif de sécurité. Dans des études cliniques, des doses de 5 mg par jour ont été administrées pendant 6 mois sans autres effets indésirables que ceux observés à la dose thérapeutique de 0,5 mg. Il n'existe aucun antidote spécifique du dutastéride ; par conséquent, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien adapté sera administré.

*Tamsulosine*

Un surdosage aigu après absorption de 5 mg de chlorhydrate de tamsulosine a été signalé. Une hypotension aiguë (pression artérielle systolique de 70 mm Hg), des vomissements et des diarrhées ont été observés et traités par remplacement liquidien ; le patient a pu être renvoyé chez lui le jour même. En cas d'hypotension aiguë survenant après un surdosage, un soutien cardiovasculaire sera apporté. La pression artérielle peut être restaurée et le rythme cardiaque ramené à la normale en demandant au patient de s'allonger. Si ces mesures se révèlent insuffisantes, des solutés de remplissage et, si nécessaire, des vasopresseurs peuvent être utilisés. La fonction rénale devra être contrôlée et des mesures de soutien générales seront appliquées. Il est peu probable que la dialyse soit d'une quelconque aide, dans la mesure où la tamsulosine est très fortement liée aux protéines plasmatiques.

Des mesures, telles que l'induction de vomissements, peuvent être prises pour empêcher l'absorption. En cas d'absorption de quantités importantes, un lavage gastrique pourra être effectué ; du charbon actif et un laxatif osmotique tel que le sulfate de sodium peuvent être administrés.

# 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antagonistes des alpha-adrénorécepteurs, code ATC : G04CA52.

Le dutastéride-tamsulosine associe deux médicaments : le dutastéride, inhibiteur des deux iso-enzymes de la 5 α-réductase (5 ARI), et le chlorhydrate de tamsulosine, antagoniste des adrénorécepteurs $\alpha_{1a}$ et $\alpha_{1d}$. Ces médicaments ont des mécanismes d'action complémentaires qui permettent une amélioration rapide des symptômes et du débit urinaire tout en réduisant le risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie liée à l'HBP.

Le dutastéride inhibe à la fois les iso-enzymes de la 5 alpha-réductase de types 1 et 2, responsables de la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). La DHT est l'androgène principalement responsable de l'augmentation du volume de la prostate et du développement d'une HBP. La tamsulosine inhibe les récepteurs adrénergiques $\alpha_{1a}$ et $\alpha_{1d}$ au niveau du muscle lisse du stroma prostatique et du col vésical. Près de 75 % des $\alpha_1$-récepteurs de la prostate correspondent au sous-type $\alpha_{1a}$.

*Dutastéride en association avec la tamsulosine*

Les observations suivantes se rapportent aux informations disponibles concernant l'association dutastéride-tamsulosine.

Les traitements par dutastéride 0,5 mg/jour (n = 1 623), tamsulosine 0,4 mg/jour (n = 1 611) ou par l'association dutastéride 0,5 mg + tamsulosine 0,4 mg (n = 1 610) ont été étudiés chez des hommes présentant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique ≥ 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml au cours d'une étude de 4 ans multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle et en bras parallèles. Près de 53 % des sujets avaient précédemment reçu un inhibiteur de la 5-alpha-réductase ou un traitement par antagonistes des adrénorécepteurs alpha$_1$. Le critère d'efficacité primaire au cours des deux premières années de traitement était les modifications du score *International Prostate Symptom Score* (IPSS), un outil à 8 points s'appuyant sur le questionnaire AUA-SI, avec une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les critères d'efficacité secondaires à 2 ans incluaient le débit urinaire maximal (Qmax) et volume prostatique. L'association a atteint le niveau de signification pour le score IPSS à partir du Mois 3 par rapport à la dutastéride et à partir du Mois 9 par rapport à la tamsulosine. Pour le Qmax, l'association a atteint le niveau de signification à partir du Mois 6, à la fois par rapport à la dutastéride et à la tamsulosine.

L'association dutastéride + tamsulosine permet une amélioration des symptômes supérieure à celle obtenue lorsque chaque composant est utilisé seul. Après 2 ans de traitement, l'association a permis d'obtenir une amélioration moyenne ajustée statistiquement significative des scores symptomatiques par rapport au niveau initial atteignant - 6,2 points.

L'amélioration moyenne ajustée en termes de débit était de 2,4 ml/s par rapport aux valeurs initiales pour une administration conjointe, de 1,9 ml/s pour le dutastéride et de 0,9 ml/s pour la tamsulosine. L'amélioration moyenne ajustée de l'Index d'impact de l'HBP (BII) par rapport aux valeurs initiales était de -2,1 unités pour une administration conjointe, de -1,7 pour le dutastéride et de -1,5 pour la tamsulosine. Ces améliorations du débit et du BII étaient statistiquement significatives pour l'association, en comparaison avec les deux monothérapies.

La réduction du volume prostatique total et du volume de la zone de transition après 2 ans de traitement était statistiquement significative pour l'association, en comparaison avec la tamsulosine en monothérapie.

Le critère d'efficacité primaire après 4 années de traitement était le temps écoulé avant la survenue du premier événement de RUA ou de chirurgie liée à l'HBP. Après 4 années de traitement, le traitement combiné a diminué de manière statistiquement significative le risque de RUA ou de chirurgie liée à l'HBP (65,8% de réduction du risque ; p<0,001 [IC à 95% : 54,7% à 74,1%]) par rapport à la tamsulosine en monothérapie. L'incidence de RUA ou de chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 4,2% pour le traitement combiné et de 11,9% pour la tamsulosine (p<0,001). Par rapport à la dutastéride en monothérapie, le traitement combiné a réduit de 19,6% le risque de RUA ou de chirurgie liée à HBP (p=0,18 [IC à 95% -10,9% à 41,7%]). L'incidence de RUA ou de chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 5,2% pour la dutastéride.

Les critères d'efficacité secondaires après 4 ans de traitement incluaient le délai avant modification de la progression clinique (définie comme un critère composite incluant : détérioration du score IPSS≥4 points, épisodes de RUA liées à l'HBP, incontinence, infection des voies urinaires (IVU) et insuffisance rénale) au niveau du score IPSS (*International Prostate Symptom Score*), du débit urinaire maximum (Qmax) et du volume de la prostate. L'IPSS est une échelle en 8 points s'appuyant sur l'AUA-SI et qui intègre une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les résultats obtenus après 4 ans de traitement sont présentés ci-après :

| **Paramètre** | **Moment** | **Combinaison** | **Dutastéride** | **Tamsulosine** |
|---|---|---|---|---|
| RUA ou chirurgie liée à l'HBP (%) | Incidence au Mois 48 | 4,2 | 5,2 | 11,9a |
| Progression clinique* (%) | Mois 48 | 12,6 | 17,8b | 21,5a |
| IPSS (unités) | [Départ]<br>Mois 48 (Modification par rapport au résultat de départ) | [16,6]<br>-6,3 | [16,4]<br>-5,3b | [16,4]<br>-3,8a |
| Qmax (ml/sec) | [Départ]<br>Mois 48 (Modification par rapport au résultat de départ) | [10,9]<br>2,4 | [10,6]<br>2,0 | [10,7]<br>0,7a |
| Volume prostatique (ml) | [Départ]<br>Mois 48 (Modification en % par rapport au résultat de départ) | [54,7]<br>-27,3 | [54,6]<br>-28,0 | [55,8]<br>+4,6a |
| Volume de la zone de transition (ml)# | [Départ]<br>Mois 48 (Modification en % par rapport au résultat de départ) | [27,7]<br>-17,9 | [30,3]<br>-26,5 | [30,5]<br>18,2a |
| Index d'impact de l'HBP (BII) (unités) | [Départ]<br>Mois 48 (Modification par rapport au résultat de départ) | [5,3]<br>-2,2 | [5,3]<br>-1,8b | [5,3]<br>-1,2a |
| IPSS Question 8 (Etat de santé en relation avec l'HBP) (unités) | [Départ]<br>Mois 48 (Modification par rapport au résultat de départ) | [3,6]<br>-1,5 | [3,6]<br>-1,3b | [3,6]<br>-1,1a |

Les valeurs de départ sont des valeurs moyennes et les variations par rapport aux valeurs de base sont des variations moyennes ajustées.
* La progression clinique a été définie comme un critère composite incluant : détérioration du score IPSS≥4 points, épisodes de RUA liées à l'HBP, incontinence, IVU et insuffisance rénale.
# mesuré dans les centres sélectionnés (13% des patients randomisés)
a. L'association a atteint le niveau de signification (p<0,001) par rapport à la tamsulosine au Mois 48.
b. L'association a atteint le niveau de signification (p<0,001) par rapport à la dutastéride au Mois 48.

*Dutastéride*

Le traitement par dutastéride 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4 325 sujets de sexe masculin présentant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique ≥ 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml au cours de trois études principales d'efficacité menées sur 2 ans, multicentriques, internationales, contrôlées contre placebo et en double aveugle. Ces études se sont ensuite poursuivies par une phase d'extension en ouvert de 4 ans, les patients inclus dans cette phase recevant le dutastéride à la même dose de 0,5 mg. 37 % des patients initialement randomisés dans le groupe placebo et 40 %des patients randomisés dans le groupe dutastéride ont poursuivi l'étude pendant ces 4 ans. La majorité (71 %) des 2 340 sujets de l'extension en ouvert a poursuivi le traitement jusqu'au bout des 2 années supplémentaires.

Les paramètres d'efficacité clinique les plus importants étaient l'échelle *American Urological Association Symptom Index* (AUA-SI), le débit urinaire maximal (Qmax), l'incidence de la rétention aiguë d'urine et des chirurgies liées à l'HBP.

L'AUA-SI est un questionnaire en 7 items portant sur les symptômes de l'HBP et dont le score maximum est de 35 points. Au début des études, les patients ont atteint en moyenne un score de 17 points. Après six mois, un an et deux ans de traitement, une amélioration moyenne atteignant respectivement 2,5, 2,5 et 2,3 points a été constatée pour le groupe placebo, contre une amélioration respective de 3,2, 3,8 et 4,5 points pour le groupe Avodart. Les différences intergroupes étaient statistiquement significatives. L'amélioration du score obtenu sur l'échelle AUA-SI observée au cours des deux premières années de traitement en double aveugle a été maintenue au cours de deux années supplémentaires d'études d'extension en ouvert.

Qmax (débit urinaire maximal)

La valeur initiale moyenne du Qmax observée au cours des études atteignait environ 10 ml/s (Qmax normal ≥ 15 ml/s). Après un an et deux ans de traitement, le débit observé avait augmenté respectivement de 0,8 et de 0,9 ml/s dans le groupe placebo, et respectivement de 1,7 et de 2,0 ml/s dans le groupe Avodart. La différence intergroupe était statistiquement significative du 1er au 24ème Mois. L'amélioration du débit urinaire maximal observée au cours des deux premières années de traitement en double aveugle a été maintenue au cours de deux années supplémentaires d'études d'extension en ouvert.

Rétention aiguë d'urine et interventions chirurgicales

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

Après deux ans, l'incidence des interventions chirurgicales liées à l'HBP était de 4,1 % dans le groupe placebo, contre 2,2 % dans le groupe Avodart (réduction du risque de 48 %). Cette différence est statistiquement significative et se traduit par le fait que 51 patients (IC à 95 % 33-109) doivent être traités pendant deux ans pour éviter une intervention chirurgicale.

Répartition des cheveux

L'effet du dutastéride sur la répartition des cheveux n'a fait l'objet d'aucune étude formelle au cours du programme de phase III ; toutefois, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase pourraient réduire la chute des cheveux et induire leur pousse chez des sujets souffrant de calvitie de type masculin (alopécie androgénétique masculine).

Fonction thyroïdienne

La fonction thyroïdienne a été évaluée dans le cadre d'une étude d'un an chez des hommes sains. Les taux de thyroxine libre sont restés stables sous traitement par dutastéride, mais les taux de TSH ont subi une légère augmentation (de0,4 MCUI/ml) en comparaison avec le placebo, à l'issue du traitement d'un an. Toutefois, dans la mesure où les taux de TSH étaient variables, avec des fourchettes médianes de la TSH (1,4 – 1,9 MCUI/ml) restées dans les limites de la normale (0,5 - 5/6 MCUI/ml) et des taux de thyroxine libres restés stables dans les limites de la normale et similaires pour le placebo et le dutastéride, les modifications de la TSH n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Dans l'ensemble des études cliniques, aucune preuve d'altération de la fonction thyroïdienne par le dutastéride n'a été obtenue.

Néoplasie du sein

Au cours des essais cliniques menés sur 2 ans, dans lesquels 3 374 patients-années ont été exposés au dutastéride, et lors de l'inclusion dans la phase d'extension de 2 ans en ouvert, deux cas de cancer du sein masculin ont été signalés chez des patients traités par dutastéride et un cas chez un patient ayant reçu le placebo. Au cours des essais cliniques à 4 ans CombAT et REDUCE pour lesquels l'exposition totale a été de 17489 patient-années au dutastéride et 5027 patient-années à 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, l'une portant sur une base de données américaine (n=339 cas de cancer du sein et n=6780 sujets témoins) et l'autre sur une base de données britannique (n=398 cas de cancer du sein et n=3930 sujets témoins) n'ont pas montré d'augmentation du risque de développement d'un cancer du sein chez l'homme en cas d'utilisation de 5 ARI (voir rubrique 4.4). Les résultats de la première étude n'ont pas permis d'identifier d'association positive avec le cancer du sein masculin (risque relatif en cas d'utilisation pendant ≥ 1 an avant le diagnostic de cancer du sein, par rapport à < 1 an d'utilisation : 0,70 : IC à 95 % 0,34 – 1,45). Dans la deuxième étude, l'odds ratio estimé pour un cancer du sein associé à l'utilisation de 5 ARI, par rapport à la non-utilisation, atteignait 1,08 : IC à 95 % 0,62 – 1,87).

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

Effets sur la fertilité masculine :

Les effets du dutastéride 0,5 mg/jour sur les caractéristiques séminales 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 au cours d'un suivi de 24 semaines après l'arrêt du traitement. À 52 semaines, le pourcentage moyen de réduction du nombre total de spermatozoïdes, du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes par rapport aux valeurs initiales atteignait respectivement 23 %, 26 % et 18 % dans le groupe dutastéride après ajustement selon les modifications par rapport aux valeurs initiales dans le groupe placebo. La concentration et la morphologie des spermatozoïdes sont restées inchangées. Après 24 semaines de suivi, le pourcentage moyen de diminution du nombre total de spermatozoïdes dans le groupe dutastéride est resté inférieur de 23 % aux valeurs initiales. Alors que les valeurs moyennes de tous les paramètres sont restées à tout moment dans les limites de la normale et n'ont pas atteint les critères prédéfinis d'une évolution cliniquement significative (30 %), deux sujets sous dutastéride ont présenté une diminution du nombre de spermatozoïdes supérieure à 90% à la 52ème semaine 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.

Effets indésirables cardiovasculaires

Dans une étude de 4 ans de l'HBP portant sur le dutastéride en association avec la tamsulosine chez 4 844 hommes (étude CombAT), l'incidence du terme composite insuffisance cardiaque a été plus élevée dans le groupe prenant l'association (14/1 610 ; 0,9 %) que dans chaque groupe sous monothérapie : dutastéride (4/1 623 ; 0,2 %) et tamsulosine (10/1 611 ; 0,6 %).

Dans une autre étude de 4 ans incluant 8 231 hommes de 50 à 75 ans, avec biopsie antérieure négative pour le cancer de la prostate et taux de PSA à l'état initial 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), on a observé une incidence plus élevée du terme composite insuffisance cardiaque chez les hommes prenant 0,5 mg de dutastéride une fois par jour (30/4 105 ; 0,7 %) que chez les hommes sous placebo (16/4 126 ; 0,4 %). Une analyse *post-hoc* de cette étude a montré une incidence plus élevée du terme composite insuffisance cardiaque chez les sujets prenant le dutastéride et un antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$concomitamment (12/1 152 ; 1,0 %) que chez les sujets prenant le dutastéride seul sans antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$ (18/2 953 ; 0,6 %), un placebo et un antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$ (1/1 399 ; <0,1 %) ou un placebo sans antagoniste des adrénorécepteurs alpha$_1$ (15/2 727 ; 0,6 %).

Dans une méta-analyse de 12 études cliniques randomisées, contrôlées par placebo ou par comparateur actif (n=18 802), ayant évalué les risques de développer des effets indésirables cardiovasculaires suite à l'utilisation de dutastéride (par rapport aux contrôles), on n'a pas noté d'augmentation répétée, statistiquement significative, du risque d'insuffisance cardiaque (RR 1,05 ; IC à 95 % 0,71 – 1,57), d'infarctus myocardique aigu (RR 1,00 ; IC à 95 % 0,77 – 1,30) ou d'AVC (RR 1,20 ; IC à 95 % 0,88 – 1,64).

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade

Dans une comparaison de 4 ans du placebo et du dutastéride chez 8 231 hommes de 50 à 75 ans, avec biopsie antérieure négative pour le cancer de la prostate et taux de PSA à l'état initial 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 sujets ont eu des données de biopsie à l'aiguille de la prostate (principalement exigée par le protocole) disponibles pour analyse afin de déterminer les scores de Gleason. 1 517 sujets inscrits dans l'étude ont eu un diagnostic de cancer de la prostate. La majorité des cancers de la prostate détectables par biopsie dans les deux groupes de traitement étaient de bas grade (Gleason 5-6 ; 70 %).

L'incidence de cancers de la prostate de grade Gleason 8-10 a été plus élevée dans le groupe dutastéride (n=29 ; 0,9 %) que dans le groupe placebo (n=19 ; 0,6 %) (p=0,15). Pour les années 1-2, le nombre de sujets présentant un cancer de grade Gleason 8-10 était similaire dans le groupe dutastéride (n=17 ; 0,5 %) et dans le groupe placebo (n=18 ; 0,5 %). Pour les années 3-4, on a diagnostiqué plus de cancers de grade Gleason 8-10 dans le groupe dutastéride (n=12 ; 0,5 %) que dans le groupe placebo (n=1 ; <0,1 %) (p=0,0035). Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du dutastéride au-delà de 4 ans chez les hommes à risque de cancer de la prostate. Le pourcentage de patients chez lesquels un cancer de grade Gleason 8-10 a été diagnostiqué a été constant dans les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le groupe dutastéride (0,5 % pour chaque période) tandis que dans le groupe placebo le pourcentage de patients chez lesquels un cancer de grade Gleason 8-10 a été diagnostiqué a été plus bas pendant les années 3-4 que pendant les années 1-2 (< 0,1 % contre 0,5 %, respectivement) (voir rubrique 4.4). Il n'y a pas eu de différence pour l'incidence des cancers de grade Gleason 7-10 (p=0,81).

L'étude de suivi additionnelle de l'étude REDUCE, d'une durée de 2 ans, n'a pas identifié de nouveaux cas de cancers prostatiques ayant un score de Gleason de 8-10.

Dans une étude de 4 ans de l'HBP (CombAT) dans laquelle il n'y a pas eu de biopsies exigées par le protocole et où tous les diagnostics de cancer de la prostate s'appuyaient sur des biopsies réalisées pour un motif particulier, les taux de cancer de grade Gleason 8-10 étaient de (n=8 ; 0,5 %) pour le dutastéride, (n=11 ; 0,7 %) pour la tamsulosine et (n=5 ; 0,3 %) pour le traitement combiné.

Quatre études épidémiologiques différentes, basées sur la population (deux d'entre elles étant basées sur une population totale de 174 895 personnes, une sur une population de 13 892 personnes, et une sur une population de 38 058 personnes), ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase n'est pas associée à la survenue de cancer prostatique de haut grade, ni de mortalité liée à un cancer prostatique, ni de 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 Combodart sur la fonction sexuelle ont été évalués dans une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, parmi des hommes sexuellement actifs atteints d'HBP (n=243 sous Combodart, n=246 sous placebo). Une réduction (aggravation) plus importante, dans une mesure statistiquement significative (p<0,001), du score MSHQ (Men's Sexual Health Questionnaire) a été observée à 12 mois dans le groupe sous association. La réduction était principalement associée à une détérioration de l'éjaculation et aux domaines liés à la satisfaction globale, plutôt qu'aux domaines liés à l'érection. Les effets n'ont pas eu d'impact sur l'avis des participants de l'étude concernant Combodart qui a obtenu un degré de satisfaction plus élevé, dans une mesure statistiquement significative, tout au long de l'étude par rapport au placebo (p<0,05). Dans cette étude, les effets indésirables de nature sexuelle se sont produits pendant les 12 mois de traitement et la moitié d'entre eux environ s'est résolue dans les 6 mois après la fin du traitement.

L'association dutastéride/tamsulosine et le dutastéride en monothérapie sont connus pour provoquer des effets indésirables de nature sexuelle (voir rubrique 4.8).

Comme cela a été observé dans d'autres études cliniques, y compris CombAT et REDUCE, l'incidence d'effets indésirables associés à la fonction sexuelle diminue au fil de la poursuite du traitement.

*Tamsulosine*

La tamsulosine entraîne une augmentation du débit urinaire maximal. Elle réduit l'obstruction en relaxant les muscles lisses de la prostate et de l'urètre, améliorant ainsi les symptômes mictionnels. Elle améliore également les symptômes liés au stockage de l'urine dans lesquels l'instabilité vésicale joue un rôle important. Ces effets sur les symptômes liés au stockage et mictionnels sont maintenus au cours du traitement au long cours. La nécessité d'une chirurgie ou d'un cathétérisme est repoussée de façon significative.

Les antagonistes des α1-adrénorécepteurs peuvent abaisser la pression artérielle en réduisant les résistances périphériques. Aucune réduction de la pression artérielle cliniquement significative n'a été observée au cours des études portant sur la tamsulosine.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

L'étude de bioéquivalence à dose unique a été effectuée à la fois à jeun et non à jeun. Une réduction de 30 % de la Cmax a été observée non à jeun pour

la composante tamsulosine de l'association dutastéride-tamsulosine, comparée à la réduction observée à jeun. La prise alimentaire n'a eu aucun effet sur l'ASC 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 une à trois heures. La biodisponibilité absolue atteint environ 60 %. La biodisponibilité du dutastéride n'est pas influencée par la prise alimentaire.

Tamsulosine
La tamsulosine est absorbée à partir de l'intestin et est presque totalement biodisponible. La vitesse et l'étendue de l'absorption de la tamsulosine sont réduites lorsque le médicament est pris dans les 30 minutes après un repas. L'uniformité de l'absorption peut être favorisée par le patient en prenant Combodart systématiquement après le même repas. L'exposition plasmatique de la tamsulosine est proportionnelle aux doses administrées.

Après administration d'une dose unique de tamsulosine non à jeun, les concentrations plasmatiques sont maximales après environ 6 heures ; à l'état d'équilibre, atteint après 5 jours d'administrations multiples, la Cmax moyenne observée chez les patients est supérieure d'environ deux-tiers à la concentration atteinte après administration d'une dose unique. Bien que cette observation ait été réalisée chez des patients âgés, le même résultat serait attendu 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 %). Après administration quotidienne, les concentrations sériques en dutastéride atteignent 65 % de la concentration à l'état d'équilibre après 1 mois et environ 90 % après 3 mois. Des concentrations sériques à l'état d'équilibre ($C_{ss}$) de l'ordre de 40 ng/ml sont atteintes après 6 mois de traitement à 0,5 mg en monoprise quotidienne. Le passage du dutastéride du sérum vers le sperme atteint en moyenne 11,5 %.

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

Biotransformation

Dutastéride
Le dutastéride est fortement métabolisé *in vivo*. *In vitro*, le dutastéride est métabolisé par le cytochrome 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 sont excrétés sous forme inchangée dans les selles. Le reste est excrété dans les selles sous forme de 4 métabolites majeurs représentant chacun 39 %, 21 %, 7 % et 7 % du médicament administré et 6 métabolites mineurs (moins de 5 % chacun). Le dutastéride non modifié est seulement retrouvé à l'état de traces (mois de 0,1 % de la dose administrée) dans les urines humaines.

Tamsulosine
Le chlorhydrate de tamsulosine [isomère R(-)] ne subit aucune bioconversion énantiomérique vers l'isomère S(+) chez l'humain. Le chlorhydrate de tamsulosine est fortement métabolisé par les enzymes hépatiques cytochromes P450 et moins de 10 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée. Toutefois, le profil pharmacocinétique des métabolites chez l'humain n'a pas été établi. Des résultats obtenus *in vitro* montrent l'implication des CYP3A4 et CYP2D6 dans le métabolisme de la tamsulosine, ainsi qu'une participation mineure d'autres iso-enzymes CYP. L'inhibition des enzymes hépatiques responsables de la métabolisation des médicaments peut entraîner une exposition accrue à la tamsulosine (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les métabolites du chlorhydrate de tamsulosine se conjuguent de façon extensive sous forme de glucuronides ou de sulfates avant l'excrétion rénale.

Elimination

Dutastéride
L'élimination du dutastéride est dose-dépendante et le processus semble emprunter deux voies parallèles d'élimination, l'une étant saturable aux concentrations cliniques, l'autre étant non saturable.
À des concentrations sériques faibles (inférieures à 3 ng/ml), le dutastéride est éliminé rapidement par les deux voies d'élimination concentration-dépendante et concentration-indépendante. Des doses uniques inférieures ou égales à 5 mg ont montré une clairance rapide et une demi-vie courte de 3 à 9 jours.

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

Tamsulosine
La tamsulosine et ses métabolites sont principalement excrétés dans les urines, avec environ 9 % d'une dose présents sous forme de substance active inchangée.

Après administration par voie intraveineuse ou orale d'une formule à libération immédiate, la demi-vie d'élimination plasmatique de la tamsulosine varie de 5 à 7 heures. Étant donné le débit contrôlé de la pharmacocinétique d'absorption observé avec les capsules de tamsulosine à libération modifiée, la demi-vie d'élimination apparente de la tamsulosine non à jeun est d'environ 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'exposition au dutastéride, mais la demi-vie était plus courte chez les hommes âgés de moins de 50 ans. La demi-vie n'était pas statistiquement différente entre le groupe âgé de 50 à 69 ans et le groupe de plus de 70 ans.

Tamsulosine
Une comparaison inter-études de l'exposition globale au chlorhydrate de tamsulosine (ASC) et de la demi-vie montre que la disposition pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine peut être légèrement prolongée chez les hommes âgés, par comparaison à des volontaires sains jeunes et de sexe masculin. 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, ce qui se traduit par une exposition globale supérieure de 40 % (ASC) des sujets âgés de 55 à 75 ans par rapport aux sujets âgés de 20 à 32 ans.

Insuffisance rénale

Dutastéride

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du dutastéride n'ont fait l'objet d'aucune étude. Toutefois, on retrouve moins de 0,1 % d'une dose de 0,5 mg de dutastéride à l'état d'équilibre dans les urines humaines, par conséquent aucune augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques en dutastéride n'est envisagée chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Tamsulosine
La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 6 sujets présentant une insuffisance rénale légère à modérée ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 $m^2$) ou modérée à sévère ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 $m^2$) et chez 6 sujets sains ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 $m^2$). Bien qu'une modification de la concentration plasmatique globale en chlorhydrate de tamsulosine ait été observée en raison d'une altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) en chlorhydrate de tamsulosine ainsi que la clairance intrinsèque sont restées relativement constantes. Par conséquent, la posologie du chlorhydrate de tamsulosine ne nécessite pas d'adaptation chez les insuffisants rénaux. Cependant, aucune étude n'a été menée sur des patients présentant une maladie rénale au stade terminal ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 $m^2$).

Insuffisance hépatique

Dutastéride
Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'ont fait l'objet d'aucune étude (voir rubrique 4.3). Étant donné que le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques en dutastéride chez ces patients et un allongement de la demi-vie sont attendus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tamsulosine
La pharmacocinétique du chlorhydrate de tamsulosine a été comparée chez 8 sujets présentant une atteinte hépatique modérée (classification de Child-Pugh : grades A et B) et chez 8 sujets sains. Bien qu'une modification de la concentration plasmatique globale en chlorhydrate de tamsulosine ait été observée en raison d'une altération de la liaison à l'AAG, la concentration non liée (active) en chlorhydrate de tamsulosine n'évolue pas de façon significative, la clairance intrinsèque du chlorhydrate de tamsulosine non lié n'étant que modestement modifiée (32 %). Par conséquent, la posologie du chlorhydrate de tamsulosine ne nécessite pas d'être adaptée chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée. Le chlorhydrate de tamsulosine n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'insuffisant rénal sévère.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Combodart n'a fait l'objet d'aucune étude non clinique. Le dutastéride et le chlorhydrate de tamsulosine ont été largement étudiés séparément dans des tests de toxicité animale et les résultats étaient en adéquation avec les actions pharmacologiques connues des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et les antagonistes des adrénorécepteurs $alpha_1$. Les observations suivantes se rapportent aux informations disponibles concernant 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 menées chez des rats mâles ont montré une diminution du poids de la prostate et des vésicules séminales, 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 observations reste inconnue.

Comme avec les autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, une féminisation des fœtus mâles chez le rat et le lapin a été observée lors de l'administration du dutastéride au cours de la gestation. Le dutastéride a été retrouvé dans le sang des rats femelles après accouplement avec des mâles traités. Lorsque le dutastéride a été administré à des primates au cours de la gestation, aucune féminisation des fœtus mâles n'a été observée à des niveaux d'exposition sanguine suffisamment supérieurs à ceux qui pourraient être atteints via le sperme humain. Il est peu probable qu'un fœtus mâle subisse des effets indésirables suite au passage du dutastéride dans le sperme.

*Tamsulosine*

Les études de toxicité générale et de génotoxicité n'ont pas montré de risques particuliers chez l'homme autres que ceux liés aux propriétés pharmacologiques de la tamsulosine.

Des études de carcinogénicité menées chez le rat et la souris ont montré que le chlorhydrate de tamsulosine entraînait une augmentation de l'incidence des modifications prolifératives des glandes mammaires chez la femelle. Ces résultats, probablement médiés par une hyperprolactinémie et uniquement observés à des doses élevées, ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs.

L'administration de fortes doses de chlorhydrate de tamsulosine a entraîné une baisse irréversible de la fertilité chez les rats mâles étudiés, peut-être en raison de la modification de la composition séminale ou de troubles de l'éjaculation. Les effets de la tamsulosine sur le nombre ou la fonction des spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

L'administration du chlorhydrate de tamsulosine à des rates et à des lapines gestantes à une dose supérieure à la dose thérapeutique n'a mis en évidence aucune preuve de nocivité pour le fœtus.

# 6. DONNÉES 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 (E110)
Cire de carnauba
Amidon de maïs

Contenu de la capsule molle de dutastéride :
Mono-/diglycérides d'acide caprylique/caprique
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)

Granulés de tamsulosine :
Cellulose microcristalline
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1, dispersion à 30 % (avec polysorbate 80 et laurylsulfate de sodium)
Talc
Citrate de triéthyle

Encres noires (SW-9010 ou SW-9008) :
Shellac
Propylène glycol
Oxyde de fer noir (E172)
Hydroxyde de potassium (encre noire SW-9008 uniquement)

## 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3 Durée de conservation

2 ans.

## 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 blancs opaques en polyéthylène haute densité (HDPE) scellés par bouchons en polypropylène avec sécurité enfants, et opercules thermoscellés recouverts de polyéthylène :

- flacon de 40 ml contenant 7 gélules
- flacon de 100 ml contenant 30 gélules
- flacon de 200 ml contenant 90 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le dutastéride étant absorbé par la peau, tout contact avec une gélule endommagée doit être évité. Le cas échéant, la zone de contact devra être lavée immédiatement 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 MARCHÉ

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

## 8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE369774; LU: 2010070103 - NN 0569077 (7 gél.), 0569081 (30 gél.), 0569094 (90 gél.)

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/05/2010
Date de dernier renouvellement : 11/06/2015

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/2025