



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 juin 2015

AVODART 0,5 mg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 361 825 5 4)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	dutastéride
Code ATC (2014)	G04CB02 (inhibiteur de la 5-alpha testostérone réductase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale : 27 mars 2003 (reconnaissance mutuelle)</p> <p>Rectificatif AMM (24/03/2015) : la rubrique effets indésirables a été modifiée comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none">- ajout d'un effet indésirable psychiatrique à titre d'« humeur dépressive » avec une fréquence indéterminée (effet rapporté après commercialisation),- ajout d'un effet indésirable touchant les organes de reproduction et le sein à titre de « Douleur et gonflement testiculaire » avec une fréquence indéterminée (effet rapporté après commercialisation),- la persistance des effets indésirables sexuels après arrêt du traitement.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	G G04 G04C G04CB G04CB02	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Médicaments urologiques Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate Inhibiteurs de la 5-alpha-testostérone-réductase (5 ARI) dutastéride
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/09/2008 (JO du 05/05/2009).

Dans son dernier avis de réévaluation du 05/09/2012, la Commission a considéré que le SMR était modéré lorsque AVODART est prescrit en 2^{ème} intention dans le cadre de ses indications AMM et insuffisant en 1^{ère} intention. Cette réévaluation a été faite suite à des modifications du RCP, avec notamment l'ajout d'un nouvel effet indésirable (hypertrichose, alopecie) et d'un nouveau risque potentiel identifié (cancer de la prostate et tumeurs de haut grade). L'information relative au risque de cancer du sein et d'insuffisance cardiaque (en cas d'association à un alpha-bloquant) a été également modifiée. La Commission a conclu comme suit :

- risque de cancer du sein : « ... selon les données disponibles, ce sur-risque paraît être très faible et 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. »
- risque d'insuffisance cardiaque : Selon le RCP « dans deux études cliniques de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) a été plus élevée chez les sujets prenant l'association AVODART et un alpha-bloquant, principalement la tamsulosine, en comparaison aux sujets ne prenant pas l'association. » Néanmoins, le RCP précise que « dans ces deux études, l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été faible (< 1%) et variable entre les études. » Selon l'analyse de la FDA, le lien reste non établi notamment car la majorité des sujets avec insuffisance cardiaque dans ces 2 études avait des comorbidités associées avec une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : PSUR, dont le dernier est daté d'avril 2014.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Elles sont présentées en annexe sous forme de tableau. En résumé, le RCP mentionne la survenue possible d' « humeur dépressive » avec une fréquence indéterminée (effet rapporté après commercialisation), de « douleur et gonflement testiculaire » avec une fréquence indéterminée (effet rapporté après commercialisation), et fait état de la persistance possible des effets indésirables sexuels après arrêt du traitement.

Pour rappel, les effets indésirables listés au RCP sont :

- affections des organes de reproduction et du sein avec : impuissance, modification (diminution) de la libido, troubles de l'éjaculation et affections du sein (incluant gonflement et/ou tension mammaire) ;
- affections du système immunitaire avec des réactions allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdèmes ;
- affections de la peau et du tissu sous-cutané avec : alopécie (principalement une perte des poils) et hypertrichose ;
- affections psychiatriques : humeur dépressive ;
- affections cardiaques (en association avec la tamsulosine) avec insuffisance cardiaque
- affections du système nerveux avec sensations vertigineuses ;
- tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) avec : cancer de haut grade de la prostate et cancer du sein chez l'homme.

Risque d'insuffisance cardiaque

Pour rappel, « dans deux études cliniques de 4 ans, l'incidence de l'insuffisance cardiaque (un terme composite d'événements rapportés, essentiellement insuffisance cardiaque et insuffisance cardiaque congestive) a été plus élevée chez les sujets prenant l'association AVODART et un alpha-bloquant, principalement la tamsulosine, en comparaison aux sujets ne prenant pas l'association. » Néanmoins, le RCP précise que « dans ces deux études, l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été faible (< 1%) et variable entre les études. » Selon l'analyse de la FDA, le lien reste non établi notamment car la majorité des sujets avec insuffisance cardiaque dans ces 2 études avait des co-morbidités associées avec une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (Extrait avis CT 5 septembre 2012) ».

A partir de la base de données épidémiologique « General Practice Research Database (GPRD) », le laboratoire GSK a étudié les cas d'insuffisance cardiaque en incluant les patients exposés à un 5-ARI. Une extraction a été réalisée en juin et en novembre 2012 (cf. le tableau ci-dessous). Cette évaluation a montré qu'il n'y avait pas lieu de mener une analyse plus approfondie à ce stade des connaissances.

Tableau : nombre de cas d'insuffisance cardiaque sous 5-ARI

	Patients sous dutastéride	IC sous dutastéride	Patients sous finastéride	IC sous finastéride	IC sans exposition à un 5-ARI
Extraction Jun2012	2 971	85 (2,9%)	21 363	470 (2,2%)	3,1%
Extraction Nov2012	2 513	58 (2,3%)	19 893	935 (4,7%)	3,1%

Source : base GPRD, 2012

Risque de cancer du sein

Selon le RCP, « des cas de cancer du sein ont été rapportés chez des hommes traités avec du dutastéride dans le cadre des essais cliniques et après sa commercialisation. 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. A ce jour, la relation entre la survenue du cancer du sein chez l'homme et une utilisation à long terme du dutastéride n'est pas clairement établie. » Dans les deux derniers PSUR, les déclarations de cas de cancer du sein chez l'homme ont augmenté. Ceci peut s'expliquer par une connaissance de tel cas rapportés après prise d'AVODART depuis la mise à jour du RCP sur ce risque potentiel et la mise en garde à le surveiller. En effet, l'ajout des mentions dans le RCP et la notice (des médicaments contenant du dutastéride) de l'observation de cancer du sein chez l'homme après la prise de dutastéride sans relation établie coïncide avec la période de ce PSUR. De plus, la majorité des cas rapportés ne contient pas assez d'information (durée d'exposition, délai...) pour permettre une nouvelle analyse de causalité entre la prise de dutastéride et la survenue du cancer.

Au total, ce risque ne peut toujours pas être formellement écarté.

Risque de cancer de la prostate et tumeurs de haut grade :

Selon le RCP, « chez des hommes à risque accru de cancer de la prostate, les résultats d'une étude clinique (étude REDUCE) ont montré une incidence plus élevée de cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 chez les hommes traités par dutastéride en comparaison à ceux prenant un placebo. La relation entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade n'est pas clairement établie. Les hommes traités par AVODART doivent faire l'objet d'une évaluation régulière de leur risque de cancer de la prostate, incluant un test PSA. » Depuis cette évaluation par la Commission, il n'y a pas d'élément nouveau qui pourrait modifier les évaluations précédentes de ce risque. Toujours surveillé dans le cadre du PGR par les autorités de santé et le laboratoire GSK, ce risque potentiel continue de faire l'objet d'évaluations régulières.

■ Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), AVODART a fait l'objet de 479 281 prescriptions.

AVODART est majoritairement prescrit dans l'hypertrophie bénigne de la prostate (près de 90% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertrophie bénigne de la prostate et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 05/09/2012), la place d'AVODART dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Les recommandations du Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'association française d'urologie publiées en 2007¹ ont été mises à jour fin 2012². Pour la prise en charge médicamenteuse, il est recommandé qu'en l'absence de gêne et de complication, une surveillance annuelle soit effectuée. Le traitement médical repose sur la phytothérapie, les alpha-bloquants et les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, les deux derniers pouvant être associés. Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase peuvent être proposés à des patients présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) gênants mais leur efficacité est plus marquée pour les prostatites de plus de 40 mL (Grade A). Les patients doivent être informés des effets secondaires en particuliers sexuels avant le début du traitement (Grade C), recommandation n°5). »

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05/09/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) non compliquée est une affection dont les symptômes peuvent retentir sur la qualité de vie des patients.

► AVODART est un médicament à visée symptomatique des troubles fonctionnels de l'HBP et préventif de la rétention aiguë d'urine et de la chirurgie en cas de symptômes modérés à sévères de l'HBP.

► Son rapport efficacité/effets indésirables reste faible.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (autre inhibiteur de la 5-alpha testostérone réductase) et non médicamenteuses (chirurgie).

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention en cas d'échec du traitement avec les médicaments de phytothérapie et/ou avec les alpha-bloquants.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AVODART 0,5 mg, capsule molle reste :

- **modéré lorsqu'il est prescrit comme traitement de 2^{ème} intention dans le cadre de ses indications AMM.**
- **insuffisant en 1^{ère} intention.**

¹ Desgrandchamps F. et al. Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'Association française d'urologie. Prise en charge médicale de l'hypertrophie bénigne de la prostate non compliquée. Presse Méd 2007;36:475-80.

² Descazeaud A. et al. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. Prog Urol 2012; 22:977-88.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement en 2^e intention dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %.**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : Comparaison des RCP entre le 19 juin 2012 et le 24 mars 2015 de AVODART 0,5 mg, capsule molle

Les modifications suivantes ont été apportées :

- Les **modifications surlignées en jaune** sont relatives aux dépôts des variations n°60 (SE/H/304/01/II/60) visant à ajouter « humeur dépressive » dans les rubriques sur les effets indésirables des annexes et n°62 (SE/H/304/01/II/62) visant à mettre à jour les informations relatives aux effets indésirables sexuels. Ces variations ont été mises en œuvre le 13 novembre 2013 et approuvées le 24 mars 2015
- Les **modifications surlignées en bleu** sont relatives à la soumission du renouvellement SE/H/304/01/R/02 en date du 28 janvier 2013. L'approbation française de cette évaluation est en date du 24 mars 2015.
- Les **modifications surlignées en vert** font référence à de diverses corrections typologiques soumises lors des différentes variations et approuvées à l'occasion du rectificatif d'AMM du 24 mars 2015.

RCP en vigueur à la date du 19 juin 2012	RCP en vigueur à la date du 24 mars 2015
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Dutastéride 0,5 mg Pour une capsule molle.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, <u>voir rubrique 6.1.</u></p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Dutastéride..... 0,5 mg Pour une capsule molle.</p> <p>Excipient à effet notoire :</p> <p>Chaque capsule contient de la lécithine (qui peut contenir de l'huile de soja). Pour la liste complète des excipients, <u>voir rubrique 6.1.</u></p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>AVODART est contre-indiqué chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la femme, l'enfant et l'adolescent (<u>voir rubrique 4.6</u>), • les patients ayant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, au soja, aux cacahuètes ou à tout autre excipient, • les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>AVODART est contre-indiqué chez :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la les femmes, les enfants et les adolescents (<u>voir rubrique 4.6</u>), • les patients ayant une hypersensibilité au dutastéride, aux autres inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, au soja, à laaux cacahuètes ou à tout autre l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, • les patients ayant une insuffisance hépatique sévère
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i></p> <p>Le dutastéride n'a pas été étudié chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration du dutastéride chez un patient présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i></p> <p>Le dutastéride n'a pas été étudié chez les patients souffrant de troubles hépatiques. Il est nécessaire d'être prudent lors de l'administration du dutastéride chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).</p>

4.6. Grossesse et allaitement

AVODART est contre-indiqué chez la femme.

Fécondité

Le dutastéride peut modifier 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.

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 une dose de 0,5 mg par jour d'AVODART.

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, potentiellement enceinte.

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

Allaitement

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

4.6. Grossesse et allaitement

AVODART est contre-indiqué chez la femme.

Fécondité

Le dutastéride peut modifier 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

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 une dose de 0,5 mg par jour d'AVODART.

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, potentiellement enceinte.

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

Allaitement

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

Fertilité

Le dutastéride peut modifier 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.

4.8. Effets indésirables

AVODART EN MONOTHERAPIE

Système organe	Effets indésirables	Incidence des effets indésirables rapportés après commercialisation	
Affections du système immunitaire	Manifestations allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdème.	Inconnue	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement une perte des poils), hypertrichose	Peu fréquente	
		Incidence des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques	
		Incidence pendant la première année de traitement (n= 2167)	Incidence pendant la deuxième année de traitement (n= 1744)
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance	6,0 %	1,7%
	Modification (diminution) de la libido	3,7 %	0,6%
	Troubles de l'éjaculation	1,8 %	0,5%

4.8. Effets indésirables

AVODART EN MONOTHERAPIE

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Système organe	Effet indésirable	Incidence de l'effet indésirable rapporté au cours des essais cliniques	
		Incidence pendant la première année de traitement (n= 2167)	Incidence pendant la deuxième année de traitement (n= 1744)
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance*	6,0 %	1,7%
	Modification (diminution) de la libido*	3,7 %	0,6%
	Troubles de l'éjaculation*	1,8 %	0,5%
	Affections du sein†	1,3 %	1,3%
		Incidence de l'effet indésirable rapporté après commercialisation	
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdème	Indéterminée	

	Affections du sein (incluant gonflement et/ou tension mammaire)	1,3 %	1,3%		
<u>AVODART EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE</u>					
Les données issues de l'étude CombAT sur 4 ans, comparant le dutastéride 0,5 mg seul (n=1 623), la tamsulosine 0,4 mg seule (n=1 611) administrés une fois par jour et en association (n=1610) ont montré que l'incidence des effets indésirables liés au traitement, selon l'investigateur, pendant la première, la deuxième, la troisième et la quatrième année de traitement était respectivement de 22%, 6%, 4% et 2% pour l'association dutastéride/tamsulosine, 15%, 6%, 3% et 2% pour le dutastéride en monothérapie et 13%, 5%, 2% et 2% pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe association durant la première année de traitement était due à une incidence plus élevée des affections des organes de reproduction, plus particulièrement des troubles de l'éjaculation.					
Les effets indésirables suivants liés au traitement (selon l'investigateur)	Effets indésirables	Incidence pendant la période de traitement			
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4
	Association ^a (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	Dutastéride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)

Affections psychiatriques	Humeur dépressive	Indéterminée			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement une perte des poils), hypertrichose	Peu fréquent			
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur et gonflement testiculaire	Indéterminée			
* Ces évènements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant la monothérapie et l'association à la tamsulosine). Ces évènements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.					
† incluant tension mammaire et gonflement mammaire					
<u>AVODART EN ASSOCIATION AVEC L'ALPHA-BLOQUANT TAMSULOSINE</u>					
Les données issues de l'étude CombAT sur 4 ans, comparant le dutastéride 0,5 mg seul (n=1 623), la tamsulosine 0,4 mg seule (n=1 611) administrés une fois par jour et en association (n=1610) ont montré que l'incidence des effets indésirables liés au traitement, selon l'investigateur, pendant la première, la deuxième, la troisième et la quatrième année de traitement était respectivement de 22%, 6%, 4% et 2% pour l'association dutastéride/tamsulosine, 15%, 6%, 3% et 2% pour le dutastéride en monothérapie et 13%, 5%, 2% et 2% pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe association durant la première année de traitement était due à une incidence plus élevée des affections des organes de reproduction, plus particulièrement des troubles de l'éjaculation.					
Les effets indésirables suivants liés au traitement (selon l'investigateur) ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1% pendant la première année de traitement de l'étude CombAT. L'incidence des effets indésirables durant les quatre années de traitement est présentée dans le tableau ci-dessous :					
Système classe organe	Effets indésirables	Incidence pendant la période de traitement			
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 4

ur) ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1% pendant la première année de traitement de l'étude CombAT. L'incidence des effets indésirables durant les quatre années de traitement est présentée dans le tableau ci-dessous : Système classe organe	Tamsulosine	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses				
	Association ^a	1,4%	0,1%	<0,1%	0,2%
	Dutastéride	0,7%	0,1%	<0,1%	<0,1%
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque (terme composite ^b)				
	Association ^a	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	Dutastéride	<0,1%	0,1%	<0,1%	0%
Affections des organes de reproduction et du sein, Affections psychiatriques, Investigations	Impuissance				
	Association ^a	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	Dutastéride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
Affections des organes de reproduction et du sein, Affections psychiatriques, Investigations	Modification (diminution) de la libido ^c				
	Association ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	Dutastéride	3,8%	1,0%	0,2%	0%
Affections des organes de reproduction et du sein, Affections psychiatriques, Investigations	Troubles de l'éjaculation ^c				
	Association ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%
	Dutastéride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
Affections des organes de reproduction et du sein, Affections psychiatriques, Investigations	Affections du sein ^d				
	Association ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	Dutastéride	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%

reproductio n et du sein, Affections psychiatric ues, Investigatio ns	Dutastéride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%		Tamsulosine	0,8%	0,4%	0,2%	0%
	Tamsulosine	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%	^a Association = dutastéride 0,5 mg une fois par jour et tamsulosine 0,4 mg une fois par jour. ^b 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 cardiopulmonaire et la cardiomyopathie congestive. ^c 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. ^d Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.					
	Modification (diminution) de la libido										
	Association ^a	5,3%	0,8%	0,2%	0%						
	Dutastéride	3,8%	1,0%	0,2%	0%						
	Tamsulosine	2,5%	0,7%	0,2%	<0,1%						
	Troubles de l'éjaculation										
	Association ^a	9,0%	1,0%	0,5%	<0,1%						
	Dutastéride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%						
	Tamsulosine	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%						
	Affections du sein ^c										
	Association ^a	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%						
^a Association = dutastéride 0,5 mg une fois par jour et tamsulosine 0,4 mg une fois par jour. ^b 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 cardiopulmonaire et la cardiomyopathie congestive. ^c Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.							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: www.ansm.sante.fr .				
5.1. Propriétés pharmacodynamiques ETUDES CLINIQUES							5.1. Propriétés pharmacodynamiques ETUDES CLINIQUES Efficacité et sécurité clinique				

<p>Le traitement par AVODART 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4325 sujets masculins avec des symptômes d'HBP modérés à sévères qui avaient des prostates ≥ 30 ml et un taux sérique de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/mL dans 3 principales études multicentriques internationales d'efficacité menées sur 2 ans en double aveugle et contrôlées versus placebo. Les études ont été poursuivies en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients ont été mis sous dutastéride à la même dose de 0,5 mg. Trente sept pour cent 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.</p>	<p>Le traitement par AVODART 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4325 sujets masculins avec des symptômes d'HBP modérés à sévères qui avaient des prostates ≥ 30 ml et un taux sérique de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans 3 principales études multicentriques internationales d'efficacité menées sur 2 ans en double aveugle et contrôlées versus placebo. Les études ont été poursuivies en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients ont été mis sous dutastéride à la même dose de 0,5 mg. Trente sept pour cent 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.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p><u>Sujet âgé</u></p> <p>La pharmacocinétique du dutastéride a été évaluée chez 36 sujets sains de sexe masculin âgés de 24 et 87 ans après administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride. Aucune influence significative de l'âge n'a été observée sur l'imprégnation systémique au dutastéride, mais la demi-vie d'élimination était plus courte chez les hommes de moins de 50 ans. La demi-vie d'élimination n'était pas significativement différente entre le groupe 50-69 ans et le groupe de plus de 70 ans.</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p><u>Sujet âgé</u></p> <p>La pharmacocinétique du dutastéride a été évaluée chez 36 sujets sains de sexe masculin âgés de 24 et 87 ans après administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride. Aucune influence significative de l'âge n'a été observée sur l'imprégnation systémique au dutastéride, mais la demi-vie d'élimination était plus courte chez les hommes de moins de 50 ans. La demi-vie d'élimination n'était pas significativement différente entre le groupe 50-69 ans et le groupe de plus de 70 ans.</p>
<p>6.1. Liste des excipients</p> <p><u>Contenu de la capsule:</u> Mono - et diglycérides d'acides caprylique / caprique, butylhydroxytoluène (E321).</p> <p><u>Enveloppe de la capsule:</u> Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), triglycérides à chaînes moyennes, lécithine.</p>	<p>6.1. Liste des excipients</p> <p><u>Contenu de la capsule:</u> Mono - et diglycérides d'acides caprylique / caprique, butylhydroxytoluène (E321).</p> <p><u>Enveloppe de la capsule:</u> Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), triglycérides à chaînes moyennes, lécithine (peut contenir de l'huile de soja).</p>
<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>10, 30, 50, 60 ou 90 capsules molles sous plaquettes thermoformées opaques</p>	<p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Boîte de 10, 30, 50, 60 ou 90 capsules molles sous plaquettes thermoformées</p>

(PVC/PVDC) contenant 10 capsules molles.	opaques (PVC/PVDC/Aluminium) contenant chacune 10 capsules molles.
<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</p> <p>Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>	<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</p> <p>Tout produit médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.</p>