

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **JALYN**<sup>®</sup>

Capsules de dutastéride/chlorhydrate de tamsulosine à libération modifiée

dutastéride à 0,5 mg/chlorhydrate de tamsulosine à 0,4 mg

Inhibiteur de la 5 alpha-réductase des types I et II  
et antagoniste des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques

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

Date de révision :  
04 mai 2016

Numéro de contrôle : 190261

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

*JALYN est une marque déposée de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GSK Inc.  
AVODART est une marque déposée de SmithKline Beecham Limited, utilisée sous licence par GSK Inc.*

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	32
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	32
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	32
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>33</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	33
ESSAIS CLINIQUES .....	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	46
TOXICOLOGIE .....	48
RÉFÉRENCES .....	55
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>59</b>

## Pr JALYN®

Capsules de dutastéride/chlorhydrate de tamsulosine à libération modifiée

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Capsules à libération modifiée à 0,5 mg/0,4 mg	Gélatine  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les capsules à libération modifiée JALYN® (dutastéride/chlorhydrate de tamsulosine) sont indiquées pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) symptomatique modérée ou sévère chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

Il a été démontré que le dutastéride administré en association avec la tamsulosine atténue les symptômes de l'HBP, améliore le débit urinaire et réduit la taille de la prostate de façon statistiquement significative par rapport à la tamsulosine en monothérapie. L'association dutastéride-tamsulosine a procuré une réduction statistiquement significative du risque relatif de rétention urinaire aiguë ou d'intervention chirurgicale liée à l'HBP par rapport à la tamsulosine en monothérapie, mais pas par rapport au dutastéride en monothérapie (voir ESSAIS CLINIQUES).

**Limites d'utilisation** : Les médicaments renfermant du dutastéride, y compris JALYN®, ne sont pas approuvés pour la prévention du cancer de la prostate.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

Sur l'ensemble des patients traités par le dutastéride en association avec la tamsulosine dans le cadre d'études bien contrôlées ( $n = 4\ 844$ ), 58 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 13 % d'entre eux avaient au moins 75 ans. Aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité du médicament n'a été observée entre les sujets âgés de 65 ou plus et les sujets adultes plus jeunes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

### **Pédiatrie :**

L'HBP n'est pas une maladie de l'enfance. JALYN<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- JALYN<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes et les enfants (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Populations particulières).
- JALYN<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au dutastéride, à d'autres inhibiteurs de la 5 alpha-réductase, au chlorhydrate de tamsulosine (notamment en cas d'œdème de Quincke provoqué par la tamsulosine) ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

**L'usage de JALYN<sup>®</sup> est réservé aux hommes.**

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

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

**Comme c'est le cas avec tous les antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, une diminution de la tension artérielle peut survenir chez certaines personnes durant le traitement par la tamsulosine, ce qui risque d'entraîner une syncope. Dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (étourdissements, faiblesse), le patient devrait s'asseoir ou s'étendre jusqu'à ce que les symptômes disparaissent.**

**On doit aviser les patients qui amorcent un traitement par JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/tamsulosine) d'éviter les situations où ils pourraient se blesser en cas de syncope (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

## Généralités

JALYN<sup>®</sup> n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension.

**Risque accru de cancer de la prostate de haut grade :** Avant le traitement par JALYN<sup>®</sup>, les patients doivent subir une évaluation complète visant à exclure la présence d'autres affections urologiques, y compris le cancer de la prostate. Le dutastéride, une composante de JALYN<sup>®</sup>, peut être associé à une augmentation de la fréquence du cancer de la prostate de haut grade. En effet, chez des hommes âgés de 50 à 75 ans ayant récemment obtenu des résultats négatifs à une biopsie pour le cancer de la prostate et un taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS) se situant entre 2,5 ng/mL et 10,0 ng/mL, et traités par le dutastéride depuis 4 ans, on a observé une hausse de la fréquence du cancer de la prostate de grade 8 à 10 sur l'échelle de Gleason comparativement aux hommes qui prenaient un placebo (voir EFFETS INDÉSIRABLES). À l'heure actuelle, on ignore comment le traitement par le dutastéride pourrait influencer sur l'évolution du cancer de la prostate ou affecter le cancer de la prostate de haut grade. Aucun lien de causalité n'a été établi entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade. Dans une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 7 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 alpha-réductase (finastéride à 5 mg, PROSCAR<sup>®</sup>), on a observé des résultats similaires au chapitre du cancer de la prostate de grade 8 à 10 sur l'échelle de Gleason (fréquence de 1,8 % dans le groupe finastéride vs 1,1 % dans le groupe placebo). Les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase pourraient accroître le risque de survenue d'un cancer de la prostate de haut grade. On n'a pas établi si l'effet des inhibiteurs de la 5 alpha-réductase sur la réduction du volume de la prostate, ou des facteurs liés à l'étude, a influé sur les résultats de ces études. Voir les sections INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES.

Des changements touchant les seins, notamment l'hypertrophie et la sensibilité mammaires de même que le cancer du sein, ont été rapportés. Les prescripteurs doivent demander à leurs patients de signaler sans délai tout changement touchant les tissus mammaires, comme une masse ou un écoulement des mamelons (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

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

---

<sup>®</sup> PROSCAR est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

**Interactions médicament-médicament :**

Ne pas utiliser JALYN<sup>®</sup> avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, car cela pourrait accroître le risque d'hypotension.

Ne pas employer JALYN<sup>®</sup> avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP) (p. ex., kétoconazole). Utiliser avec prudence en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., érythromycine), un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2D6, une association d'inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6. L'emploi concomitant avec des inhibiteurs connus peut entraîner une augmentation marquée de l'exposition au médicament.

La prudence est de mise lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), car cela pourrait accroître le risque d'hypotension.

L'utilisation concomitante de warfarine commande la prudence.

**Cardiovasculaire**

Dans le cadre de deux études cliniques d'une durée de 4 ans, la fréquence des cas d'insuffisance cardiaque (terme regroupant les événements signalés, principalement l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance cardiaque congestive) a été plus élevée chez les sujets qui avaient reçu le dutastéride en association avec un alphabloquant (la tamsulosine dans la plupart des cas) que chez ceux qui n'avaient pas reçu ces agents en association. Le risque relatif estimé quant au temps écoulé avant la première manifestation d'insuffisance cardiaque était de 3,57 [IC à 95 % : 1,17, 10,8] pour le traitement d'association comparativement au dutastéride en monothérapie et de 1,36 [IC à 95 % : 0,61, 3,07] comparativement à la tamsulosine en monothérapie. Dans ces deux études, la fréquence de l'insuffisance cardiaque était faible ( $\leq 1\%$ ) et variait d'une étude à l'autre. On n'a relevé aucun déséquilibre dans la fréquence globale des effets cardiovasculaires indésirables au cours de ces études. On n'a établi aucun lien de causalité entre le traitement par le dutastéride (seul ou en association avec un alphabloquant) et l'insuffisance cardiaque; par contre, on doit rester à l'affût des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque chez les patients qui présentent des facteurs de risque sous-jacents de maladie cardiovasculaire, notamment ceux qui sont actuellement ou ont déjà été atteints d'affections cardiovasculaires, ceux dont l'âge est avancé ou qui ont une fréquence cardiaque élevée au repos (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Aucune étude n'a été menée pour examiner l'effet de JALYN<sup>®</sup> ou de la tamsulosine, une composante de JALYN<sup>®</sup>, sur la repolarisation cardiaque. Un allongement de l'intervalle QT a été observé au cours d'études cliniques évaluant l'alfuzosine, un autre médicament de la même classe que la tamsulosine (antagonistes des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques) auprès d'hommes en bonne santé. Une étude clinique a été menée pour évaluer le dutastéride, l'autre composante de JALYN<sup>®</sup>, auprès d'hommes bien portants; aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé pendant le traitement par le dutastéride tant à la dose thérapeutique qu'à une dose 10 fois plus élevée. Les patients qui présentent un allongement congénital de l'intervalle QTc, qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT acquis ou qui prennent un autre médicament reconnu

pour augmenter l'intervalle QTc doivent être évalués avant et pendant le traitement par JALYN<sup>®</sup>.

L'administration de JALYN<sup>®</sup> en concomitance avec un médicament reconnu pour augmenter l'intervalle QTc doit être évaluée par le médecin en tenant compte de l'état de santé particulier du patient.

L'allongement de l'intervalle QT n'a pas été étudié auprès de patients souffrant d'HBP. Ces patients peuvent être atteints d'autres affections et présenter un risque plus élevé d'allongement de l'intervalle QT en raison de facteurs de risque concomitants ou de troubles cardiovasculaires préexistants.

Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie.

### **Endocrinien/métabolisme**

#### **Concentrations hormonales :**

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

### **Hématologique**

Les hommes doivent s'abstenir de donner de leur sang pendant au moins 6 mois après la prise de leur dernière dose de JALYN<sup>®</sup>. Cette période d'attente permet d'éviter qu'une femme enceinte ne reçoive le médicament par le biais d'une transfusion sanguine.

## **Hépatique**

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

## **Ophtalmologique**

### **Syndrome de l'iris hypotonique peropératoire :**

Le syndrome de l'iris hypotonique peropératoire (SIHP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients traités par des alpha<sub>1</sub>-bloquants, dont la tamsulosine. Le SIHP peut accroître le risque de complications oculaires pendant et après l'intervention.

Lors de l'évaluation préopératoire, le chirurgien et l'équipe de soins ophtalmologiques doivent savoir si le patient qui s'apprête à subir une chirurgie de la cataracte suit actuellement ou a déjà suivi un traitement par JALYN<sup>®</sup>, de sorte qu'ils puissent mettre des mesures appropriées en place au cas où un SIHP devait survenir au cours de l'intervention.

Selon des rapports anecdotiques, on considère utile d'interrompre le traitement par alpha-1 bloquant, y compris JALYN<sup>®</sup>, 1 ou 2 semaines avant la chirurgie de la cataracte; par contre, la durée et les bienfaits de l'interruption du traitement par alpha<sub>1</sub>-bloquant avant une chirurgie de la cataracte n'ont pas été établis.

## **Hypotension**

Comme c'est le cas avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques, une hypotension orthostatique peut survenir chez les patients traités par la tamsulosine, ce qui peut, dans de rares cas, entraîner une syncope.

Dans les cas où l'hypotension orthostatique peut être dangereuse en raison de l'emploi occupé par le patient, le traitement incite davantage à la prudence.

On doit aviser les patients qui amorcent un traitement par JALYN<sup>®</sup> de s'asseoir ou de s'allonger dès les premiers signes d'hypotension orthostatique (étourdissements, vertige), jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Si les symptômes persistent, on peut injecter des liquides par voie intraveineuse afin d'augmenter la volémie ou administrer un vasopresseur. Une hypotension passagère ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement par JALYN<sup>®</sup>.

Aucune étude n'a été menée pour examiner les effets de JALYN<sup>®</sup> sur l'aptitude à exécuter des tâches exigeant du jugement, de la vigilance et de la dextérité. Par contre, on doit informer les patients que des symptômes liés à l'hypotension orthostatique, comme des étourdissements, peuvent survenir pendant le traitement par JALYN<sup>®</sup>.



La prudence est de rigueur lorsque des antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, y compris la tamsulosine, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5. Les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs qui peuvent abaisser la tension artérielle. L'emploi concomitant de ces 2 classes de médicament peut entraîner une hypotension symptomatique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Rénal**

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de JALYN<sup>®</sup> n'a pas été étudié; cependant, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les insuffisants rénaux. La prudence est de rigueur chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 mL/min).

### **Sensibilité/résistance**

#### **Allergie aux sulfamides :**

Chez les patients allergiques aux sulfamides, on a fait état, à de rares occasions, d'une réaction allergique à la tamsulosine. Si un patient mentionne une allergie aux sulfamides grave ou menaçant le pronostic vital, la prudence s'impose lors de l'administration de médicaments renfermant de la tamsulosine, y compris JALYN<sup>®</sup>.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

#### ***Dutastéride***

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

#### ***Tamsulosine***

Les effets du chlorhydrate de tamsulosine sur la numération et la fonction des spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

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

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

## **Priapisme :**

Le priapisme (érection douloureuse et persistante non liée à l'activité sexuelle) a été associé (dans probablement moins d'un cas sur 50 000) à l'usage d'antagonistes des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques, y compris la tamsulosine, une composante de JALYN<sup>®</sup>. Sans traitement adéquat, le priapisme peut entraîner une impuissance permanente; il faut donc renseigner le patient sur la gravité de ce trouble.

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

JALYN<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée afin d'évaluer JALYN<sup>®</sup> ou ses composantes individuelles auprès de femmes enceintes.

### ***Dutastéride***

Le dutastéride n'a pas été étudié chez la femme parce que des données précliniques révèlent que la suppression des taux circulants de dihydrotestostérone pourrait inhiber le développement des organes génitaux externes chez un fœtus de sexe masculin lorsque la mère a été exposée au dutastéride (voir TOXICOLOGIE).

### ***Tamsulosine***

Aucun signe de lésion sur le fœtus n'a été observé chez des rates et des lapines gravides après l'administration de tamsulosine à des doses supérieures à la dose thérapeutique chez l'humain. Les risques potentiels de l'administration de la tamsulosine chez la femme enceinte ne sont pas connus.

### **Femmes qui allaitent :**

JALYN<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes. On ignore si le dutastéride ou la tamsulosine est excrété dans le lait humain.

## **Pédiatrie :**

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

## **Gériatrie :**

### ***Dutastéride***

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

### ***Tamsulosine***

Des études comparatives croisées sur l'exposition globale (ASC) et la demi-vie ont permis de constater que l'élimination de la tamsulosine peut tarder un peu plus chez les hommes âgés que chez les volontaires jeunes et en bonne santé (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Effets sur l'antigène prostatique spécifique (APS) et le dépistage du cancer de la prostate :** L'administration concomitante de tamsulosine et de dutastéride a entraîné des variations de l'APS total similaires à celles observées avec le dutastéride en monothérapie. On doit effectuer un toucher rectal ainsi que d'autres évaluations permettant de dépister le cancer de la prostate chez les patients atteints d'HBP avant d'amorcer le traitement par JALYN<sup>®</sup>, et de façon périodique par la suite.

### ***Dutastéride***

Dans les études cliniques, le dutastéride a abaissé les concentrations sériques d'APS d'environ 50 % après 3 à 6 mois de traitement. Cette baisse était prévisible pour toute la gamme des concentrations d'APS mesurées chez des patients atteints d'HBP symptomatique, bien que le degré de réduction varie selon les individus. Le dutastéride peut également entraîner une baisse de la concentration sérique d'APS en présence d'un cancer de la prostate. Pour interpréter les différentes valeurs d'APS mesurées chez des hommes traités par le dutastéride, on doit établir une nouvelle valeur de référence au moins 3 mois après le début du traitement, et surveiller périodiquement l'APS par la suite. Toute hausse confirmée du taux d'APS par rapport à la valeur la plus basse mesurée pendant le traitement par le dutastéride peut évoquer la présence d'un cancer de

la prostate, et doit être évaluée même si les taux d'APS se situent dans la plage des valeurs normales pour des hommes non traités par un inhibiteur de la 5 alpha-réductase. Une prise irrégulière de dutastéride pourrait aussi influencer sur les résultats du dosage d'APS.

Pour interpréter une concentration d'APS prise isolément chez un homme traité par le dutastéride pendant 3 mois ou plus, on doit la multiplier par deux avant de la comparer aux valeurs normales chez des hommes non traités.

Le rapport APS libre-APS total (pourcentage d'APS libre) reste constant même sous l'effet du dutastéride. Si le clinicien retient le pourcentage d'APS libre comme marqueur pour les besoins du dépistage du cancer de la prostate chez les hommes traités par JALYN<sup>®</sup>, aucun ajustement de la valeur mesurée n'est nécessaire.

### ***Tamsulosine***

À notre connaissance, l'administration de tamsulosine ne modifie les résultats d'aucune épreuve de laboratoire. L'administration de tamsulosine pendant une période allant jusqu'à 3 mois n'a eu aucun effet significatif sur le taux d'APS.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

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

JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/tamsulosine) n'a fait l'objet d'aucune étude clinique; cependant l'efficacité clinique et l'innocuité du traitement associant le dutastéride et la tamsulosine ont été évaluées dans le cadre de l'étude CombAT.

Au cours des études évaluant le dutastéride en association avec la tamsulosine, la plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés et se sont généralement résorbés pendant le traitement. Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les sujets recevant le traitement d'association ont été l'impuissance, la baisse de la libido, les troubles mammaires (y compris l'hypertrophie et la sensibilité mammaires), les troubles de l'éjaculation et les étourdissements. Les pourcentages de sujets présentant des troubles de l'éjaculation, une baisse de la libido ou une impuissance ont été plus élevés dans le groupe sous traitement d'association que dans les groupes recevant l'un ou l'autre agent en monothérapie.

Au cours des essais cliniques sur la monothérapie de l'HBP par le dutastéride, cumulant 3 374 années-patients d'exposition au médicament, on a signalé 3 cas de cancer du sein, à savoir 2 sous dutastéride après 10 semaines et 11 mois de traitement respectivement et 1 sous placebo. Au cours des essais cliniques subséquents sur l'HBP et la réduction du risque de cancer de la prostate, cumulant 17 489 années-patients d'exposition au dutastéride et 5 027 années-patients d'exposition à l'association dutastéride-tamsulosine, aucun autre cas n'a été signalé dans l'ensemble des groupes traités. Le lien entre l'emploi à long terme du dutastéride et le cancer du sein chez l'homme est inconnu. Le lien entre, d'une part, l'emploi à long terme du dutastéride et, d'autre part, l'apparition de tumeurs à cellules interstitielles du testicule ou d'adénomes hépatocellulaires et le score de Gleason

(degré de malignité) du cancer de la prostate chez les patients qui suivent un traitement au long cours par des inhibiteurs de l'alpha-réductase est présentement inconnu.

Le taux d'abandon de l'étude en raison d'effets indésirables a été de 4 % chez les sujets recevant le dutastéride, de 6 % chez les sujets recevant JALYN<sup>®</sup> et de 4 % chez les sujets recevant la tamsulosine. L'impuissance est l'effet indésirable qui a le plus souvent motivé l'abandon de l'étude dans tous les groupes de traitement.

En outre, vous trouverez ci-après de l'information sur les profils d'effets indésirables de chacune des composantes de JALYN<sup>®</sup>.

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

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

### **Étude CombAT évaluant l'association dutastéride-tamsulosine**

L'étude CombAT est une étude multicentrique à double insu, d'une durée de 4 ans, dans laquelle plus de 4 844 hommes souffrant d'HBP ont reçu, après répartition aléatoire, le traitement d'association (c.-à-d. le dutastéride à 0,5 mg/jour plus la tamsulosine à 0,4 mg/jour,  $n = 1\ 610$ ), le dutastéride seul ( $n = 1\ 623$ ) ou la tamsulosine seule ( $n = 1\ 611$ ). Durant les 4 années de traitement, 1 623 sujets ont reçu le dutastéride en monothérapie, 1 611 la tamsulosine en monothérapie et 1 610 le traitement d'association. La population, âgée de 49 à 88 ans (âge moyen de 66 ans), était de race blanche dans une proportion de 88 %. Le [Tableau 1](#) résume les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des sujets dans tout groupe de traitement pendant une période de 4 ans.

**Tableau 1 Effets indésirables signalés pendant une période de 48 mois chez ≥ 1 % des sujets dans tout groupe de traitement (étude CombAT)**

Effet indésirable	Moment où est survenu l'effet indésirable				
	An 1		An 2	An 3	An 4
	Mois 0-6	Mois 7-12			
Association <sup>a</sup>	(n = 1 610)	(n = 1 527)	(n = 1 428)	(n = 1 283)	(n = 1 200)
AVODART <sup>®</sup>	(n = 1 623)	(n = 1 548)	(n = 1 464)	(n = 1 325)	(n = 1 200)
Tamsulosine	(n = 1 611)	(n = 1 545)	(n = 1 468)	(n = 1 281)	(n = 1 112)
Impuissance <sup>b</sup>					
Association	5,4 %	1,1 %	1,8 %	0,9 %	0,4 %
AVODART <sup>®</sup>	4,0 %	1,1 %	1,6 %	0,6 %	0,3 %
Tamsulosine	2,6 %	0,8 %	1,0 %	0,6 %	1,1 %
Baisse de la libido <sup>b</sup>					
Association	4,5 %	0,9 %	0,8 %	0,2 %	0,0 %
AVODART <sup>®</sup>	3,1 %	0,7 %	1,0 %	0,2 %	0,0 %
Tamsulosine	2,0 %	0,6 %	0,7 %	0,2 %	< 0,1 %
Troubles de l'éjaculation <sup>b</sup>					
Association	7,8 %	1,6 %	1,0 %	0,5 %	< 0,1 %
AVODART <sup>®</sup>	1,0 %	0,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
Tamsulosine	2,2 %	0,5 %	0,5 %	0,2 %	0,3 %
Troubles mammaires <sup>c</sup>					
Association	1,1 %	1,1 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %
AVODART <sup>®</sup>	0,9 %	0,9 %	1,2 %	0,5 %	0,7 %
Tamsulosine	0,4 %	0,4 %	0,4 %	0,2 %	0,0 %
Étourdissements					
Association	1,1 %	0,4 %	0,1 %	< 0,1 %	0,2 %
AVODART <sup>®</sup>	0,5 %	0,3 %	0,1 %	< 0,1 %	< 0,1 %
Tamsulosine	0,9 %	0,5 %	0,4 %	< 0,1 %	0,0 %

<sup>a</sup> Association = AVODART<sup>®</sup> 0,5 mg 1 fois/jour plus tamsulosine 0,4 mg 1 fois/jour.

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

<sup>c</sup> Comprennent la sensibilité et l'hypertrophie mammaires.

## Troubles cardiovasculaires

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

Dans le cadre d'une étude qui a permis de comparer le dutastéride à un placebo sur une période de 4 ans chez des hommes présentant un risque de cancer de la prostate, la fréquence des manifestations regroupées sous le terme insuffisance cardiaque a été plus élevée chez les sujets sous dutastéride (30/4 105, 0,7 %) que chez les sujets sous placebo (16/4 126, 0,4 %). Le risque relatif estimé quant au temps écoulé avant la première manifestation d'insuffisance cardiaque était de 1,91 [IC à 95 % : 1,04, 3,50] ([Tableau 2](#)).

**Tableau 2 Nombre (%) de sujets ayant manifesté une insuffisance cardiaque dans les études ARI40005 et ARI40006, 4<sup>e</sup> année**

Étude	Dutastéride-tamsulosine <i>n/N (%)</i>	Dutastéride <i>n/N (%)</i>	Tamsulosine <i>n/N (%)</i>	Placebo <i>n/N (%)</i>	Risque relatif estimé <sup>1</sup> [IC à 95 %]		
					Association vs dutastéride	Association vs tamsulosine	Dutastéride vs placebo
ARI40005	14/1 610 (0,9)	4/1 623 (0,2)	10/1 611 (0,6)	---	3,57 (1,17, 10,8)	1,36 (0,61, 3,07)	---
ARI40006	---	30/4 105 (0,7)	---	16/4 126 (0,4)	---	---	1,91 (1,04, 3,50)

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

Une analyse *a posteriori* des données sur l'utilisation concomitante d'un alphabloquant révèle que la fréquence des manifestations regroupées sous le terme insuffisance cardiaque était plus élevée chez les sujets qui prenaient le dutastéride en association avec un alphabloquant (12/1 152, 1,0 %) que chez les sujets qui ne prenaient pas ces agents de façon concomitante : dutastéride sans alphabloquant (18/2 953, 0,6 %), placebo et alphabloquant (1/1 399, < 0,1 %), placebo sans alphabloquant (15/2 727, 0,6 %).

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

### **Traitement à long terme (jusqu'à 4 ans) : cancer de la prostate de haut grade**

Dans une étude clinique d'une durée de 4 ans visant à comparer le placebo et le dutastéride chez 8 231 hommes âgés de 50 à 75 ans présentant un taux sérique d'APS de 2,5 ng/mL à 10,0 ng/mL qui avaient subi une biopsie de la prostate négative dans les six mois précédant leur participation à l'étude, 1 517 participants ont reçu un diagnostic de cancer de la prostate. Le système de classification standard de Gleason a été utilisé dans le cadre de cette étude (par opposition à l'échelle modifiée actuellement en vigueur). On a recensé un nombre plus élevé de cas de cancer ayant un score de Gleason de 8 à 10 dans le groupe sous dutastéride (29, 0,9 %) que dans le groupe placebo (19, 0,6 %) ( $p = 0,15$ ). Les deux premières années de l'étude, le nombre de sujets aux prises avec un cancer correspondant à un score de Gleason de 8 à 10 était similaire dans le groupe sous dutastéride (17, 0,5 %) et le groupe placebo (18, 0,5 %). Au cours des 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> années de l'étude, un plus grand nombre de cancer ayant un score de Gleason de 8 à 10 ont été diagnostiqués dans le groupe sous dutastéride (12, 0,5 %) que dans le groupe placebo (1, < 0,1 %) ( $p = 0,0035$ ). Aucun lien de causalité n'a été établi entre le dutastéride et le cancer de la prostate de haut grade. Dans une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 7 ans portant sur un autre inhibiteur de la 5 alpha-réductase (finastéride à 5 mg, PROSCAR<sup>®</sup>), on a observé des résultats similaires au chapitre du cancer de la prostate de grade 8 à 10 sur l'échelle de Gleason (fréquence de 1,8 % dans le groupe finastéride vs 1,1 % dans le groupe placebo).

Aucun bienfait clinique n'a été démontré chez les patients atteints d'un cancer de la prostate traité par le dutastéride.

### **Études évaluant le dutastéride en monothérapie**

Le traitement par le dutastéride ( $n = 2 167$ ) a été comparé au placebo ( $n = 2 158$ ) dans le cadre de trois études de phase III; les types et fréquences des effets indésirables après un et deux ans de traitement étaient semblables à ceux observés chez les sujets recevant le dutastéride en monothérapie dans l'étude CombAT (voir le [Tableau 1](#)). Pendant les études de prolongation ouvertes d'une durée de 2 ans qui ont suivi les études de phase III, on n'a constaté aucun changement notable du profil d'effets indésirables.

### **Études évaluant la tamsulosine en monothérapie**

GSK ne détient la base de données sur l'innocuité pour aucun des produits ayant la tamsulosine comme seul principe actif; par conséquent, l'information sur les effets indésirables et leurs fréquences ci-après reflète les données accessibles au public.

Dans le cadre d'études de phase III contrôlées par placebo évaluant la tamsulosine en monothérapie, les effets indésirables ci-après sont survenus en cours de traitement et ont été plus fréquents chez les sujets recevant la tamsulosine que chez ceux recevant un placebo.

---

<sup>®</sup> PROSCAR est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.



Courants ( $\geq 1\%$ ) : infection, douleur, asthénie, dorsalgie, douleur thoracique, diarrhée, trouble dentaire, arthrite, étourdissements, somnolence, insomnie, baisse de la libido, rhinite, pharyngite, intensification de la toux, sinusite, transpiration, éjaculation anormale, infection des voies urinaires.

Peu courants ( $< 1\%$ ) : amblyopie.

Comme l'hypotension orthostatique a été détectée plus souvent chez les sujets traités par la tamsulosine que chez les sujets sous placebo au cours des études cliniques évaluant la tamsulosine en monothérapie, il existe un risque potentiel de syncope (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension orthostatique).

Une étude de prolongation ouverte menée auprès de 609 hommes présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) associés à une HBP a démontré l'efficacité soutenue, l'innocuité et la tolérabilité à long terme de la tamsulosine sur une période pouvant atteindre 6 ans.

### **Effets indésirables signalés depuis la commercialisation du médicament**

*Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés volontairement après la mise en marché des composantes individuelles de JALYN®. Comme il s'agit de déclarations spontanées provenant d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement, du rapport causal possible avec l'exposition au médicament, ou encore d'une combinaison de ces facteurs.*

#### ***Dutastéride***

Depuis la commercialisation du dutastéride, des effets indésirables liés à des réactions allergiques, notamment éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème localisé, réactions cutanées graves et œdème de Quincke, ont été très rarement signalés. Une humeur dépressive ainsi qu'une douleur et un œdème testiculaires ont aussi été rapportés très rarement. De rares cas d'alopécie (essentiellement chute des poils) et d'hypertrichose ont été signalés. Des cas de cancer du sein chez des patients traités par le dutastéride ont été signalés spontanément dans la base de données de pharmacovigilance de GSK à l'échelle mondiale. Le lien entre l'emploi à long terme du dutastéride et le cancer du sein chez l'homme est inconnu.

#### ***Tamsulosine***

GSK ne détient la base de données sur l'innocuité pour aucun des produits ayant la tamsulosine comme seul principe actif; par conséquent, l'information sur les effets indésirables et leurs fréquences ci-après reflète les données accessibles au public.

Les étourdissements et une éjaculation anormale sont des effets indésirables signalés couramment depuis la commercialisation de la tamsulosine. Les effets indésirables suivants sont peu courants : palpitations, constipation, diarrhée, nausées, vomissements, asthénie, céphalées, rhinite, éruption cutanée, prurit, urticaire et hypotension

orthostatique. On a également signalé de rares cas de syncope et d'œdème de Quincke, ainsi que de très rares cas de priapisme et de syndrome de Stevens-Johnson.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire, une variante du syndrome de pupille étroite, au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte ont été associés au traitement par un antagoniste des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques, y compris la tamsulosine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

En outre, on a fait état de fibrillation auriculaire, d'arythmie, de tachycardie, de dyspnée, d'épistaxis, de vision trouble, d'atteinte visuelle, d'érythème polymorphe, de dermatite exfoliatrice et de sécheresse de la bouche lors de l'emploi concomitant avec la tamsulosine.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les interactions médicamenteuses entre JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/tamsulosine) et d'autres agents. L'information qui suit reflète les données disponibles pour ses composantes individuelles.

### **Aperçu**

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : On ne doit pas administrer des médicaments renfermant de la tamsulosine, y compris JALYN<sup>®</sup>, concurremment avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole), car cela pourrait accroître significativement l'exposition à la tamsulosine.
- Inhibiteurs du CYP2D6 et inhibiteurs modérés du CYP3A4 : On doit user de prudence si on utilise des médicaments renfermant de la tamsulosine, y compris JALYN<sup>®</sup>, en association avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., érythromycine), des inhibiteurs puissants (p. ex., paroxétine) ou modérés (p. ex., terbinafine) du CYP2D6, ou chez des patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6, en raison du risque d'augmentation marquée de l'exposition à la tamsulosine.
- Cimétidine : La prudence s'impose si des médicaments renfermant de la tamsulosine, y compris JALYN<sup>®</sup>, sont administrés concurremment avec de la cimétidine.
- Autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques : On ne doit pas administrer des médicaments renfermant de la tamsulosine, y compris JALYN<sup>®</sup>, en association avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques en raison du risque accru d'hypotension symptomatique.
- Inhibiteurs de la PDE5 : La prudence est de rigueur lorsque des médicaments renfermant des antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, y compris JALYN<sup>®</sup>, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5. Les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs

qui peuvent abaisser la tension artérielle. L'utilisation concomitante de ces 2 classes de médicaments peut causer une hypotension symptomatique.

- Warfarine : L'utilisation concomitante de warfarine et de médicaments renfermant de la tamsulosine, y compris JALYN<sup>®</sup>, commande la prudence.

## **Interactions médicament-médicament**

### **Inhibiteurs du cytochrome P<sub>450</sub> :**

#### ***Dutastéride***

Chez l'humain, le dutastéride est fortement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5. Les effets de puissants inhibiteurs du CYP3A4 sur le dutastéride n'ont pas été étudiés. En raison du risque d'interactions médicament-médicament, la prudence est de rigueur quand on prescrit un médicament renfermant du dutastéride, y compris JALYN<sup>®</sup>, à des patients suivant un traitement au long cours par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., ritonavir).

#### ***Tamsulosine***

*Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 ou du CYP2D6* : La tamsulosine est fortement métabolisée, principalement par le CYP3A4 ou le CYP2D6. Le traitement concomitant par le kétoconazole (un inhibiteur puissant du CYP3A4) a entraîné une élévation de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la tamsulosine de l'ordre de 2,2 et de 2,8, respectivement. Le traitement concomitant par la paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) s'est traduit par des augmentations de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la tamsulosine de l'ordre de 1,3 et de 1,6, respectivement. Une augmentation similaire de l'exposition est à prévoir chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 comparativement à ceux qui sont des métaboliseurs rapides. Comme il est difficile de cerner les métaboliseurs lents du CYP2D6 et qu'il y a un risque d'augmentation marquée de l'exposition à la tamsulosine lorsque cette dernière est administrée à raison de 0,4 mg en association avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 à des métaboliseurs lents du CYP2D6, les capsules à 0,4 mg ne doivent pas être employées concurremment avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole). Les effets de l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6 et de la tamsulosine n'ont pas été évalués. Cependant, il y a un risque d'augmentation marquée de l'exposition à la tamsulosine lorsque cette dernière (dosée à 0,4 mg) est administrée concurremment avec un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **Alphabloquants :**

### ***Dutastéride***

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

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

### ***Tamsulosine***

Les médicaments renfermant de la tamsulosine, y compris JALYN<sup>®</sup>, ne doivent pas être employés en association avec d'autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergique. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre la tamsulosine et d'autres antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques n'ont pas été déterminées; on peut toutefois s'attendre à ce que des interactions se produisent.

## **Antihypertenseurs/Inhibiteurs calciques :**

### ***Dutastéride***

Dans une analyse pharmacocinétique de population (études de phase II), on a noté une diminution de la clairance du dutastéride lorsque celui-ci était administré en association avec le vérapamil (-37 %,  $n = 6$ ) et le diltiazem (-44 %,  $n = 5$ ), deux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4. À l'opposé, aucune diminution de la clairance n'a été constatée lorsque le dutastéride a été administré en association avec l'amlodipine, un autre inhibiteur calcique qui n'est pas un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 (+7 %,  $n = 4$ ). La diminution de la clairance et l'augmentation subséquente de l'exposition au dutastéride en présence de vérapamil ou de diltiazem ne sont pas significatives du point de vue clinique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

### ***Tamsulosine***

Lors de trois études, aucune interaction n'a été observée après l'administration de tamsulosine (0,4 mg pendant sept jours, puis 0,8 mg pendant sept jours de plus) à des sujets recevant de l'aténolol, de l'énalapril ou de la nifédipine depuis trois mois; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand ces médicaments sont administrés en concomitance avec JALYN<sup>®</sup>.

## **Cholestyramine :**

### ***Dutastéride***

L'administration d'une dose unique de 5 mg de dutastéride suivie une heure plus tard de l'administration de 12 g de cholestyramine n'a pas modifié la biodisponibilité relative du dutastéride chez 12 volontaires en santé.

## **Cimétidine :**

### ***Tamsulosine***

On a évalué les effets de la cimétidine à la dose maximale recommandée (400 mg toutes les six heures pendant six jours) sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de tamsulosine à 0,4 mg en capsule chez 10 volontaires en santé (âgés de 21 à 38 ans). Le traitement par la cimétidine a entraîné une augmentation modérée de l'ASC de la tamsulosine (44 %) en raison d'une réduction significative (26 %) de la clairance de la tamsulosine. Par conséquent, JALYN<sup>®</sup> devrait être administré avec prudence en association avec la cimétidine.

## **Digoxine :**

### ***Dutastéride***

Dans une étude menée chez 20 volontaires en santé, le dutastéride administré pendant 3 semaines à raison de 0,5 mg/jour en association avec la digoxine n'a pas altéré les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine à l'état d'équilibre.

### ***Tamsulosine***

Après l'administration de tamsulosine à raison de 0,4 mg/jour pendant 2 jours puis à raison de 0,8 mg/jour pendant 5 à 8 jours, une dose unique de 0,5 mg de digoxine par voie intraveineuse n'a aucunement modifié la pharmacocinétique de la digoxine; aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.

## **Furosémide :**

### ***Tamsulosine***

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine (0,8 mg/jour) et d'une dose unique de furosémide (20 mg) par voie intraveineuse a occasionné une réduction de 11 à 12 % de la C<sub>max</sub> et de l'ASC du chlorhydrate de tamsulosine. Ces effets ne devraient pas avoir de portée clinique et il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

## **Inhibiteurs de la PDE5 :**

### ***Tamsulosine***

La prudence est de rigueur lorsque des antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques, y compris les médicaments renfermant de la tamsulosine comme JALYN<sup>®</sup>, sont administrés en association avec des inhibiteurs de la PDE5. Les antagonistes des récepteurs alpha-adrénergiques et les inhibiteurs de la PDE5 sont des vasodilatateurs qui peuvent abaisser la tension artérielle. L'emploi concomitant de ces 2 classes de médicament peut entraîner une hypotension symptomatique.

## **Théophylline :**

### ***Tamsulosine***

L'administration concomitante de chlorhydrate de tamsulosine (0,4 mg/jour pendant deux jours, puis 0,8 mg/jour pendant cinq à huit jours) et d'une dose unique de théophylline (5 mg/kg) par voie intraveineuse n'a aucunement modifié les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline; aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire.

## **Warfarine :**

### ***Dutastéride***

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

### ***Tamsulosine***

Aucune étude définitive sur les interactions médicamenteuses entre la tamsulosine et la warfarine n'a été menée. Les résultats d'études *in vitro* et *in vivo* limitées ne sont pas concluants. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de warfarine et de JALYN<sup>®</sup>.

## **Autres traitements concomitants :**

### ***Dutastéride***

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

Une étude évaluant les interactions médicamenteuses après l'administration de tamsulosine ou de térazosine en association avec le dutastéride pendant 2 semaines n'a révélé aucun signe d'interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

## **Interactions médicament-aliment**

Les effets des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 retrouvés dans les aliments sur la pharmacocinétique du dutastéride ou de la tamsulosine n'ont pas fait l'objet d'études. On doit aviser les patients d'éviter la consommation chronique de pamplemousses ou de jus de pamplemousse pendant leur traitement par JALYN<sup>®</sup>.

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les effets des herbes médicinales sur la pharmacocinétique du dutastéride ou de la tamsulosine n'ont pas fait l'objet d'études. On doit aviser les patients d'éviter la consommation chronique d'herbes médicinales renfermant des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (par ex., du chardon-Marie) ou des inducteurs de celle-ci (par ex., millepertuis).

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

### **Effets sur l'antigène prostatique spécifique (APS) :**

JALYN<sup>®</sup> n'a fait l'objet d'aucune étude clinique. Cependant, dans une étude évaluant le dutastéride en association avec la tamsulosine, les variations de l'APS total observées avec le traitement d'association ont été semblables à celles observées avec le dutastéride en monothérapie après 2 ans.

### ***Dutastéride***

Le dutastéride a abaissé les concentrations sériques d'APS d'environ 50 % après 3 à 6 mois de traitement, bien que le degré de réduction varie selon les individus. Une augmentation des taux d'APS chez un patient traité par le dutastéride peut évoquer la présence d'un cancer de la prostate et doit être évaluée par un professionnel de la santé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets sur l'antigène prostatique spécifique (APS) et le dépistage du cancer de la prostate).

### ***Tamsulosine***

À notre connaissance, l'administration de tamsulosine ne modifie les résultats d'aucune épreuve de laboratoire. L'administration de tamsulosine pendant une période allant jusqu'à 3 mois n'a eu aucun effet significatif sur le taux d'APS.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

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

La dose recommandée de JALYN<sup>®</sup> (dutastéride à 0,5 mg/tamsulosine à 0,4 mg) est de 1 capsule prise par voie orale environ 30 minutes après le même repas chaque jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

#### **Insuffisance hépatique**

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de JALYN<sup>®</sup> n'a pas été étudié. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre JALYN<sup>®</sup> à des patients atteints d'insuffisance hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

## **Insuffisance rénale**

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de JALYN<sup>®</sup> n'a pas été étudié. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les insuffisants rénaux (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

## **Administration**

JALYN<sup>®</sup> doit être pris environ 30 minutes après le même repas chaque jour (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

On doit avaler les capsules à libération modifiée JALYN<sup>®</sup> en entier et ne pas les croquer ni les ouvrir. Tout contact avec le contenu de la capsule gélatineuse molle de dutastéride contenue à l'intérieur de la capsule JALYN<sup>®</sup> à enveloppe dure pourrait irriter la muqueuse oropharyngée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Exposition des femmes – Risque pour le fœtus de sexe masculin, et INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Bien qu'une amélioration de la symptomatologie puisse s'observer après 3 mois dans certains cas, jusqu'à 6 mois peuvent s'écouler avant que le patient ne réponde au traitement (voir ESSAIS CLINIQUES).

## **Oubli d'une dose**

Si le patient saute une dose, il peut simplement la prendre plus tard ce jour-là. Il est inutile de prendre des capsules supplémentaires pour compenser les doses oubliées. Ne pas prendre deux doses le même jour.

## **SURDOSAGE**

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

On ne dispose d'aucune donnée sur le surdosage par JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/tamsulosine). L'information qui suit reflète les données disponibles pour ses composantes individuelles.

### ***Dutastéride***

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

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



### ***Tamsulosine***

En cas d'hypotension aiguë à la suite d'un surdosage de tamsulosine, les mesures destinées à soutenir l'appareil cardiovasculaire sont de première importance. En maintenant le patient en position couchée, on peut rétablir sa tension artérielle et normaliser sa fréquence cardiaque. Si cette mesure ne suffit pas, l'administration de liquides par voie intraveineuse devrait être envisagée. Si nécessaire, on peut administrer des vasopresseurs, mais il faut alors surveiller la fonction rénale de près et, au besoin, instaurer des mesures de soutien. Les résultats des épreuves de laboratoire indiquent que la tamsulosine se fixe aux protéines dans une proportion de 94 à 99 %; par conséquent, il est peu probable que la dialyse soit utile pour éliminer la tamsulosine de l'organisme.

Un surdosage aigu avec 5 mg de chlorhydrate de tamsulosine a été rapporté. Une hypotension aiguë (tension artérielle systolique de 70 mmHg), des vomissements et de la diarrhée ont été observés et traités à l'aide d'une réhydratation, et le patient a reçu son congé de l'hôpital la même journée. Chez un patient, on a signalé un surdosage de 30 capsules de tamsulosine à 0,4 mg. Après avoir ingéré ces capsules, le patient a manifesté une céphalée considérée comme sévère qui était probablement liée au médicament; la céphalée a toutefois disparu le jour même.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/tamsulosine) est une association de deux médicaments possédant des modes d'action complémentaires qui améliorent les symptômes des patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) : le dutastéride, un double inhibiteur de la 5 alpha-réductase, et le chlorhydrate de tamsulosine, un antagoniste des récepteurs alpha<sub>1A</sub>-adrénergiques. Le traitement de l'HBP par un inhibiteur de la 5 alpha-réductase et un antagoniste des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques permet d'améliorer le débit urinaire et d'atténuer les symptômes de l'HBP.

### ***Dutastéride***

Le dutastéride, un composé 4-azastéroïde de synthèse, est un inhibiteur compétitif et spécifique des isoenzymes de types I et II de la 5 alpha-réductase qui agit sur la composante statique l'HBP en inhibant la conversion de la testostérone en 5 alpha-dihydrotestostérone (DHT) par l'enzyme 5 alpha-réductase, qui existe sous deux isoformes, soit le type I et le type II. Ces deux types d'isoenzymes sont présents dans la prostate. Par comparaison à ce qui est observé dans un tissu sain, on a constaté que les deux isoenzymes sont surexprimées en présence d'HBP. La dissociation de ce complexe, évaluée *in vitro* et *in vivo*, s'avère extrêmement lente. Le dutastéride abaisse les concentrations de DHT et entraîne une diminution du volume de la prostate, ce qui permet de traiter une cause sous-jacente de l'HBP. Le dutastéride ne se fixe pas au récepteur androgène chez l'humain.

### **Tamsulosine**

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques qui agit sur la composante dynamique l'HBP en inhibant les récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques dans le

muscle lisse du stroma de la prostate et dans le col de la vessie. L'inhibition de ces récepteurs adrénergiques peut causer le relâchement des muscles lisses dans le col de la vessie et la prostate. Pour être plus précis, la tamsulosine démontre une sélectivité à la fois pour les récepteurs des sous-types  $\alpha_{1A}$  et  $\alpha_{1D}$  plutôt que pour les récepteurs de sous-type  $\alpha_{1B}$ . Ces trois sous-types de récepteurs adrénergiques sont distribués de façon distincte dans les tissus humains. Alors que près de 70 % des récepteurs  $\alpha_1$  de la prostate humaine sont de sous-type  $\alpha_{1A}$ , la vessie humaine contient surtout des récepteurs de sous-type  $\alpha_{1D}$  et les vaisseaux sanguins comportent surtout des récepteurs de sous-type  $\alpha_{1B}$ . Il semble également que l'inhibition des sous-types de récepteurs  $\alpha_{1D}$  dans la vessie humaine obstruée puisse réduire la suractivité du détrusor et soulager les symptômes de rétention.

### **Pharmacodynamie chez l'humain**

On ne s'attend pas à ce que les effets pharmacodynamiques de JALYN<sup>®</sup>, en tant qu'association à dose fixe, soient différents des effets du dutastéride et de la tamsulosine administrés en même temps comme composantes distinctes.

#### ***Dutastéride***

L'effet maximal de la prise quotidienne de dutastéride sur la réduction de la concentration de DHT dépend de la dose et s'observe en 1 à 2 semaines. Après l'administration de dutastéride pendant 1 ou 2 semaines à raison de 0,5 mg par jour, les concentrations sériques médianes de DHT ont été réduites de 85 % et de 90 % respectivement. Chez les patients atteints d'HBP traités par le dutastéride à raison de 0,5 mg par jour pendant 4 ans, la diminution médiane des concentrations sériques de DHT était de 94 % après 1 an, de 93 % après 2 ans et de 95 % après 3 et 4 ans. L'augmentation médiane des concentrations sériques de testostérone était de 19 % après 1 et 2 ans, de 26 % après 3 ans et de 22 % après 4 ans. Les concentrations de testostérone sont restées dans les limites des valeurs physiologiques normales. Chez les patients atteints d'HBP traités par le dutastéride dans le cadre d'une vaste étude de phase III, on a observé des hausses médianes de la concentration d'hormone lutéinisante de 12 % après 6 mois et de 19 % après 12 mois et 24 mois.

Chez des volontaires sains, un traitement de 52 semaines par le dutastéride à raison de 0,5 mg/jour ( $n = 26$ ) n'a pas entraîné de variations cliniquement significatives des taux de protéine porteuse de stéroïdes sexuels (SHBG), d'œstradiol, d'hormone lutéinisante, d'hormone folliculostimulante, de thyroxine (T4 libre) et de déhydroépiandrosterone comparativement au placebo ( $n = 23$ ). On a observé des hausses moyennes statistiquement significatives (ajustées en fonction des valeurs initiales) de la testostérone totale après 8 semaines (3,37 nmol/L,  $p < 0,003$ ) et de la thyroïdostimuline (TSH) après 52 semaines (0,4  $\mu$ UI/mL,  $p < 0,05$ ), comparativement au placebo. Chez les sujets du groupe dutastéride, la variation médiane par rapport aux valeurs initiales en pourcentage était de 17,9 % pour la testostérone après 8 semaines et de 12,4 % pour la TSH après 52 semaines. Vingt-quatre semaines après l'arrêt du traitement par le dutastéride, les concentrations moyennes de testostérone et de TSH étaient revenues aux valeurs initiales chez les sujets dont les données étaient connues au moment de la visite.

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

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

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

### ***Tamsulosine***

La tamsulosine augmente le débit urinaire maximal en réduisant la tension des muscles lisses de la prostate et de l'urètre, diminuant ainsi l'obstruction. Elle améliore également l'ensemble des symptômes irritatifs et obstructifs qui sont grandement attribuables à l'instabilité vésicale et à la tension des muscles lisses au niveau des voies urinaires inférieures. Les antagonistes des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques peuvent abaisser la tension artérielle en réduisant la résistance périphérique.

### **Électrophysiologie**

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner l'effet de JALYN<sup>®</sup> sur la repolarisation cardiaque.

### ***Dutastéride***

Dans le cadre d'une étude à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo évaluant les variations de l'intervalle QT corrigé après l'administration de doses orales répétées de dutastéride (0,5 mg et 5 mg) chez des volontaires sains de sexe masculin ( $n = 97$ ), l'analyse des variations catégoriques maximales de l'intervalle QTc n'a révélé aucun signe d'allongement de l'intervalle QTc cliniquement significatif, et aucun intervalle QT ou QTc n'était supérieur à 500 msec. Une analyse pharmacocinétique n'a révélé aucun lien entre la concentration de dutastéride et l'intervalle QT. Aucun signe d'allongement de l'intervalle QT n'a été décelé pendant le traitement par le dutastéride, tant à la dose thérapeutique qu'à une dose 10 fois plus élevée.

## ***Tamsulosine***

Aucune étude n'a été menée pour examiner l'effet de la tamsulosine sur la repolarisation cardiaque. À notre connaissance, aucune étude pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'a permis d'évaluer les effets d'un alphabloquant autre que l'alfuzosine sur la repolarisation cardiaque.

Un léger effet sur l'intervalle QT a été observé avec un autre alphabloquant (l'alfuzosine) dans le cadre d'un essai clinique et d'une étude post-commercialisation, tandis que des cas isolés d'allongement de l'intervalle QT, y compris des torsades de pointes, ont été signalés spontanément après la mise en marché du produit; on n'a toutefois établi aucun lien. Il faut tenir compte de ces observations dans la prise de décisions cliniques chez les patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou qui prennent des médicaments ayant pour effet de prolonger l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **Pharmacocinétique**

La bioéquivalence entre l'administration de JALYN<sup>®</sup> et la co-administration de dutastéride et de tamsulosine a été démontrée; les propriétés pharmacocinétiques des composants dutastéride et tamsulosine de JALYN<sup>®</sup> sont équivalentes à celles du dutastéride et de la tamsulosine administrés séparément (voir ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES).

L'administration de tamsulosine en association avec le dutastéride n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la tamsulosine.

## **Absorption :**

### ***Dutastéride***

Après l'administration d'une dose unique de 0,5 mg par voie orale, le dutastéride est rapidement absorbé, les concentrations sériques maximales étant atteintes au bout de 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 60 % par rapport à une perfusion intraveineuse de 2 heures. La prise d'aliments ne modifie pas la biodisponibilité ni l'absorption du dutastéride.

### ***Tamsulosine***

La tamsulosine est absorbée au niveau de l'intestin et est presque entièrement biodisponible. Peu de temps après un repas, la vitesse d'absorption de la tamsulosine est réduite. La concentration sérique maximale est atteinte après 4 à 5 heures si la tamsulosine est administrée à jeun et après 6 à 7 heures si elle est administrée avec de la nourriture. Le patient peut favoriser une absorption uniforme en prenant toujours le chlorhydrate de tamsulosine environ 30 minutes après le même repas chaque jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les effets de la nourriture sur la pharmacocinétique de la tamsulosine sont constants, peu importe si elle est prise après un petit-déjeuner léger ou un petit-déjeuner riche en matières grasses.

Les effets de la nourriture sur la pharmacocinétique de JALYN<sup>®</sup> sont semblables à ceux observés après la co-administration de dutastéride et de tamsulosine séparément.

## **Distribution :**

### ***Dutastéride***

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

### ***Tamsulosine***

La tamsulosine présente aussi un volume de distribution considérable, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre se chiffrant à 16 L après l'administration par voie intraveineuse. La tamsulosine se fixe en majeure partie aux protéines du plasma humain (de 94 à 99 %), surtout l'alpha-1 glycoprotéine acide ( $\alpha$ 1-GPA), la fixation étant linéaire pour un large éventail de concentrations (de 20 à 600 ng/mL).

## **Métabolisme :**

### ***Dutastéride***

Le dutastéride subit un métabolisme considérable chez l'humain. Des études ont montré que les isoenzymes 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4) interviennent dans le métabolisme du dutastéride. *In vitro*, le dutastéride est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> humain, qui le transforme en deux métabolites mineurs monohydroxylés. Les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 et CYP2D6 ne métabolisent toutefois pas le dutastéride (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

### ***Tamsulosine***

Le chlorhydrate de tamsulosine est métabolisé en grande partie par les enzymes du cytochrome P450 dans le foie. Selon les résultats obtenus *in vitro*, les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 entrent en jeu dans le métabolisme de la tamsulosine, et d'autres isoenzymes CYP jouent également un rôle mineur. L'inhibition des enzymes hépatiques qui métabolisent la tamsulosine peut entraîner une exposition accrue à ce médicament. Aucun ajustement posologique n'est justifié en présence d'insuffisance hépatique (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

## **Excrétion :**

### ***Dutastéride***

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

### ***Tamsulosine***

Après avoir administré une dose radiomarquée de tamsulosine, 97 % de la dose a été récupérée, dont 76 % dans les urines (principale voie d'excrétion) et 21 % dans les fèces (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

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

JALYN<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études pharmacocinétiques auprès de populations de patients particulières. L'information qui suit reflète les données disponibles pour ses composantes individuelles.

#### **Pédiatrie :**

JALYN<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les enfants (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

#### **Gériatrie :**

### ***Dutastéride***

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

### ***Tamsulosine***

Des études comparatives croisées sur l'exposition globale (ASC) et la demi-vie de la tamsulosine ont permis de constater que l'élimination de la tamsulosine peut tarder un peu plus chez les hommes âgés que chez les volontaires jeunes et en bonne santé. La clairance intrinsèque est indépendante de la fixation de la tamsulosine sur l' $\alpha_1$ -GPA, mais elle diminue avec l'âge, ce qui entraîne une augmentation de 40 % de l'exposition globale (ASC) chez les sujets âgés de 55 à 75 ans comparativement aux sujets âgés de 20 à 32 ans. Cependant, il a été démontré que les capsules de tamsulosine étaient un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques sûr et efficace lorsqu'elles sont administrées à des doses thérapeutiques chez les patients de plus de 65 ans.

#### **Sexe :**

JALYN<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les femmes (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

### ***Dutastéride***

Le dutastéride n'a pas été étudié chez la femme parce que des données précliniques

révèlent que la suppression des taux circulants de dihydrotestostérone pourrait inhiber le développement des organes génitaux externes chez un fœtus de sexe masculin lorsque la mère a été exposée au dutastéride (voir TOXICOLOGIE). On ignore si le dutastéride est excrété dans le lait humain.

### ***Tamsulosine***

On ne dispose d'aucune information sur la pharmacocinétique de la tamsulosine chez les femmes. Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation de la tamsulosine chez des femmes enceintes; par conséquent, le risque possible associé à l'utilisation de la tamsulosine durant la grossesse chez des humains est inconnu. Des études sur des rates et des lapines gravides ayant reçu des doses quotidiennes de 300 et 50 mg/kg respectivement (30 000 et 5000 fois la dose prévue chez l'humain), n'ont révélé aucun signe de lésion sur le fœtus. On ignore si la tamsulosine est excrétée dans le lait humain.

## **Insuffisance hépatique :**

### ***Dutastéride***

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudié. Comme le dutastéride subit un métabolisme considérable, l'exposition pourrait être plus importante chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### ***Tamsulosine***

On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez 8 sujets présentant un dysfonctionnement hépatique modéré et 8 sujets sains. Bien qu'on ait observé une modification de la concentration plasmatique totale de la tamsulosine résultant d'une altération de la liaison à l' $\alpha$ 1-GPA, la concentration de la forme non liée (active) de tamsulosine n'a pas changé de façon significative et la clairance intrinsèque de la tamsulosine non liée a changé de façon modérée (32%). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose de tamsulosine en présence d'un dysfonctionnement hépatique léger ou modéré.

La tamsulosine n'a pas été étudiée en présence de dysfonctionnement hépatique sévère.

## **Insuffisance rénale :**

### ***Dutastéride***

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

### ***Tamsulosine***

On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la tamsulosine chez des sujets atteints d'insuffisance rénale modérée ( $n = 6$ ) ou sévère ( $n = 6$ ) et chez des sujets sains ( $n = 6$ ). Bien qu'on ait observé une modification de la concentration plasmatique totale de tamsulosine résultant d'une altération de la liaison à l' $\alpha$ 1-GPA, la concentration de la

forme non liée (active) de tamsulosine et la clairance intrinsèque sont restées relativement constantes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie de la tamsulosine chez les insuffisants rénaux. La tamsulosine n'a pas été étudiée en présence d'insuffisance rénale terminale ( $Cl_{cr} < 10$  mL/min).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Ne pas conserver à une température supérieure à 30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le dutastéride, une composante de JALYN<sup>®</sup>, est absorbé par la peau; par conséquent, il est impératif que les femmes et les enfants évitent tout contact avec des capsules JALYN<sup>®</sup> non étanches. Si un tel contact se produit, on lavera immédiatement la région touchée à l'eau et au savon (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/chlorhydrate de tamsulosine) se présente sous forme de capsules à libération modifiée à enveloppe dure de forme oblongue, dont le corps est de couleur brune et la coiffe de couleur orange; la coiffe de la capsule porte l'inscription GS 7CZ à l'encre noire comestible. Chaque capsule à libération modifiée JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/chlorhydrate de tamsulosine) renferme une capsule gélatineuse molle opaque, de couleur jaune terne et de forme oblongue (0,5 mg de dutastéride) ainsi que des pastilles à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine de couleur blanche ou blanc cassé (0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine).

Chaque capsule à libération modifiée JALYN<sup>®</sup> (dutastéride/chlorhydrate de tamsulosine) contient les ingrédients non médicinaux suivants :

Capsule gélatineuse molle de dutastéride (0,5 mg) : mono-di-glycérides capryliques/capriques, butylhydroxytoluène, glycérol, gélatine, dioxyde de titane, triglycérides à chaîne moyenne, lécithine et oxyde de fer jaune.

Pastilles à libération prolongée de chlorhydrate de tamsulosine (0,4 mg) : cellulose microcristalline, acide méthacrylique – dispersion de copolymère d'acrylate d'éthyle, talc, citrate d'éthyle.

Capsule à enveloppe dure : hypromellose, carraghénane, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, FD&C jaune n° 6, chlorure de potassium et inscription à l'encre noire comestible.

JALYN<sup>®</sup> est offert en flacons de 30 capsules.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

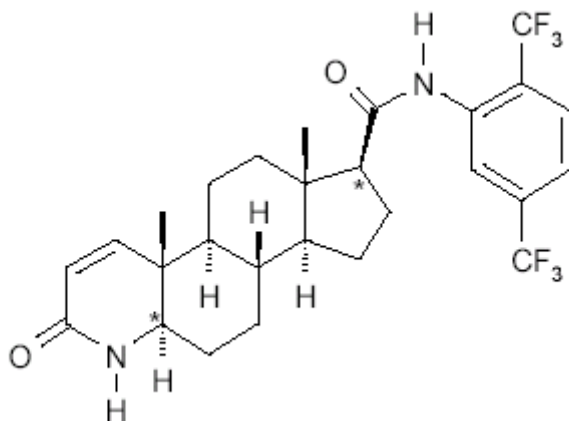
Dénomination commune : Dutastéride

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

Formule moléculaire :  $C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$

Masse moléculaire : 528,5

Formule développée :



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

## Substance pharmaceutique

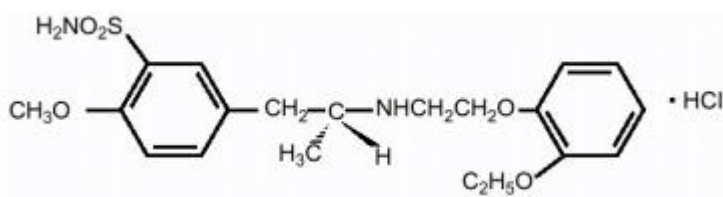
Nom propre : Chlorhydrate de tamsulosine

Nom chimique : chlorhydrate de (-)-(R)-5-[2-[2-[2-éthoxyphénoxyéthyl]amino]propyl]-2-méthoxybenzènesulfonamide

Formule moléculaire :  $C_{20}H_{28}N_2O_5S \text{ HCl}$

Masse moléculaire : 445

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de tamsulosine se présente sous forme de cristaux blancs qui fondent lorsqu'ils se décomposent à environ 230 °C. Il est peu soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans l'acide acétique glacial et l'éthanol, et pratiquement insoluble dans l'éther.

pH (7,5 mg/mL) : 5,20

pKa : 8,37 (amine secondaire); 10,23 (sulfamide)

## ESSAIS CLINIQUES

### **Dutastéride en association avec la tamsulosine**

L'étude CombAT a permis d'évaluer les composantes individuelles de JALYN<sup>®</sup> (le dutastéride et la tamsulosine) administrées en association. Une étude de bioéquivalence a démontré que les composantes dutastéride et tamsulosine de JALYN<sup>®</sup> sont bioéquivalentes aux capsules de 0,5 mg de dutastéride et de 0,4 mg de tamsulosine administrées en concomitance, tant à jeun qu'avec de la nourriture (voir le [Tableau 5](#) et le [Tableau 6](#)).

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

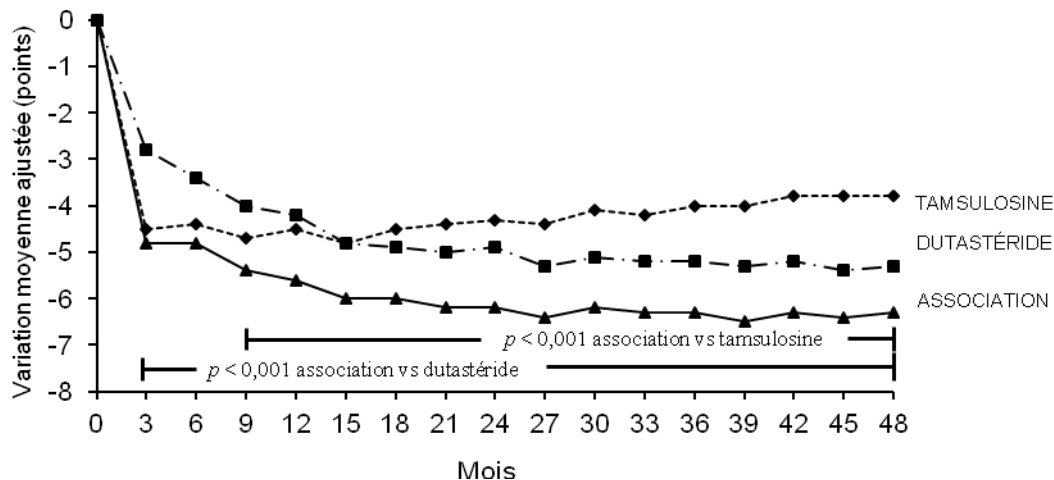
L'efficacité et l'innocuité d'un traitement d'association (dutastéride à 0,5 mg/jour et tamsulosine à 0,4 mg/jour,  $n = 1\ 610$ ) ont été comparées à celles du dutastéride seul ( $n = 1\ 623$ ) et de la tamsulosine seule ( $n = 1\ 611$ ) au cours d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu d'une durée de 4 ans. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité à 2 ans était la variation du score IPSS par rapport au score obtenu au début de l'étude; à 4 ans, le temps écoulé avant le premier épisode de rétention urinaire aiguë ou la première intervention chirurgicale liée à l'HBP.

La population à l'étude était de race blanche dans une proportion de 88 %. Environ 52 % des sujets avaient déjà été exposés à un traitement par un inhibiteur de la 5 alpha-réductase ou par un alphabloquant. Les sujets étaient âgés d'au moins 50 ans, présentaient un taux sérique d'APS  $\geq 1,5$  ng/mL mais  $< 10,0$  ng/mL et étaient atteints d'une HBP diagnostiquée sur la base des antécédents médicaux et d'un examen physique, celui-ci ayant notamment mis en évidence une hypertrophie de la prostate ( $\geq 30$  cm<sup>3</sup>) et des symptômes d'HBP allant de modérés à sévères selon le score IPSS. Les sujets ayant des antécédents ou des signes de cancer de la prostate ou ayant subi une chirurgie prostatique antérieure ont été exclus. La plupart des 4 844 sujets répartis au hasard pour recevoir l'association médicamenteuse, le dutastéride seul ou la tamsulosine seule ont suivi le traitement à double insu pendant 4 ans (69 %, 67 % et 61 %, respectivement).

### **Résultats d'étude**

**Effet sur les scores relatifs aux symptômes :** Les symptômes ont été quantifiés au moyen des 7 premières questions de l'IPSS (identique au questionnaire de l'AUA-SI). Le score initial était d'environ 16,4 points dans chaque groupe de traitement. Le traitement d'association s'est révélé supérieur sur le plan statistique à chaque agent en monothérapie au regard de la diminution du score IPSS au mois 24, principal temps d'évaluation de ce paramètre. Une différence statistiquement significative entre le traitement d'association et le traitement par la tamsulosine seule, prenant la forme d'une variation à la baisse, a été observée à partir du mois 9 et s'est maintenue jusqu'au mois 48. Une différence statistiquement significative entre le traitement d'association et le traitement par le dutastéride seul a aussi été observée à partir du mois 3 et s'est maintenue jusqu'au mois 48 (voir la Figure 1 et le tableau 3).

**Figure 1** Variation du score IPSS par rapport aux valeurs initiales (étude CombAT)



**Tableau 3** Variation du score IPSS par rapport aux valeurs initiales sur 48 mois

Temps d'évaluation	Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales ( $\pm$ É-T) <sup>a</sup>					
	N	Association	N	Dutastéride	N	Tamsulosine
Mois 12	1 575	-5,6 (6,81)	1 592	-4,2 (6,50)	1 582	-4,5 (6,83)
Mois 24	1 575	-6,2 (7,14)	1 592	-4,9 (6,81)	1 582	-4,3 (7,01)
Mois 36	1 575	-6,3 (7,33)	1 592	-5,2 (7,01)	1 582	-4,0 (7,41)
Mois 48	1 575	-6,3 (7,40)	1 592	-5,3 (7,14)	1 582	-3,8 (7,74)
	Différence moyenne ajustée (traitement d'association moins monothérapie [IC à 95 %]) <sup>a</sup>					
	Dutastéride		Valeur p <sup>b</sup>	Tamsulosine		Valeur p <sup>b</sup>
Mois 12	-1,4 [-1,80, -1,01]		< 0,001	-1,1 [-1,53, -0,73]		< 0,001
Mois 24	-1,3 [-1,69, -0,86]		< 0,001	-1,8 [-2,23, -1,40]		< 0,001
Mois 36	-1,1 [-1,55, -0,68]		< 0,001	-2,3 [-2,76, -1,90]		< 0,001
Mois 48	-0,96 [-1,40, -0,52]		< 0,001	-2,5 [-2,96, -2,07]		< 0,001

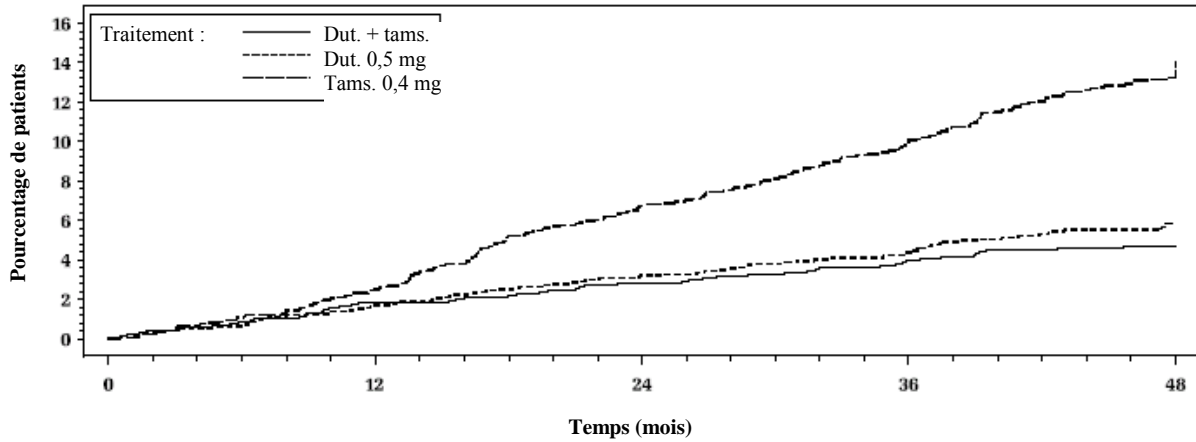
a. Estimations fondées sur les moyennes ajustées (moindres carrés) du modèle linéaire : variation du score IPSS par rapport aux valeurs initiales = traitement + grappe + score IPSS initial. Différences moyennes ajustées = association dutastéride + tamsulosine - chaque monothérapie.

b. Les valeurs *p* sont fondées sur des tests t du modèle linéaire.

**Effet sur le taux de rétention urinaire aiguë ou d'intervention chirurgicale**

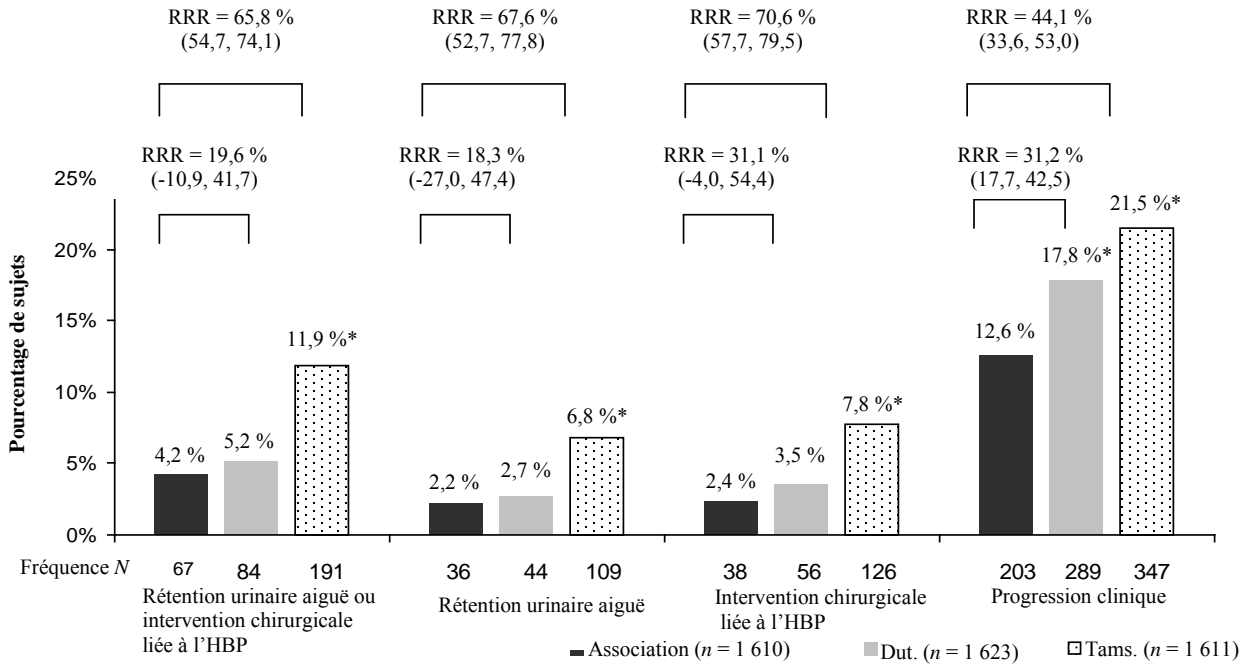
L'efficacité des schémas thérapeutiques a été évaluée après 4 ans de traitement en fonction de la fréquence de la rétention urinaire aiguë ou des interventions chirurgicales liées à l'HBP. Chez les sujets sous traitement d'association, le taux de rétention urinaire aiguë ou d'intervention chirurgicale liée à l'HBP était significativement moindre sur le plan statistique comparativement aux sujets sous tamsulosine seule, mais pas significativement moindre comparativement aux sujets sous AVODART®. Des résultats semblables ont été observés au regard de chaque paramètre (rétention urinaire aiguë et intervention chirurgicale liée à l'HBP) pris isolément (voir la Figure 2 et la Figure 3).

**Figure 2 Estimations, selon la méthode de Kaplan-Meier, du temps écoulé avant le premier épisode de rétention urinaire aiguë ou la première intervention chirurgicale prostatique liée à l'HBP**



Groupe dutastéride+tamsulosine				
Nombre cumul. d'événements	29	43	58	67
Nombre de sujets à risque	1 610	1 457	1 347	1 274
Groupe dutastéride à 0,5 mg				
Nombre cumul. d'événements	27	49	65	84
Nombre de sujets à risque	1 623	1 484	1 365	1 277
Groupe tamsulosine à 0,4 mg				
Nombre cumul. d'événements	40	102	146	191
Nombre de sujets à risque	1 611	1 464	1 307	1 176

**Figure 3 Taux de rétention urinaire aiguë ou d'intervention chirurgicale liée à l'HBP et progression clinique, avec estimation de la réduction du risque relatif (population en intention de traiter)**



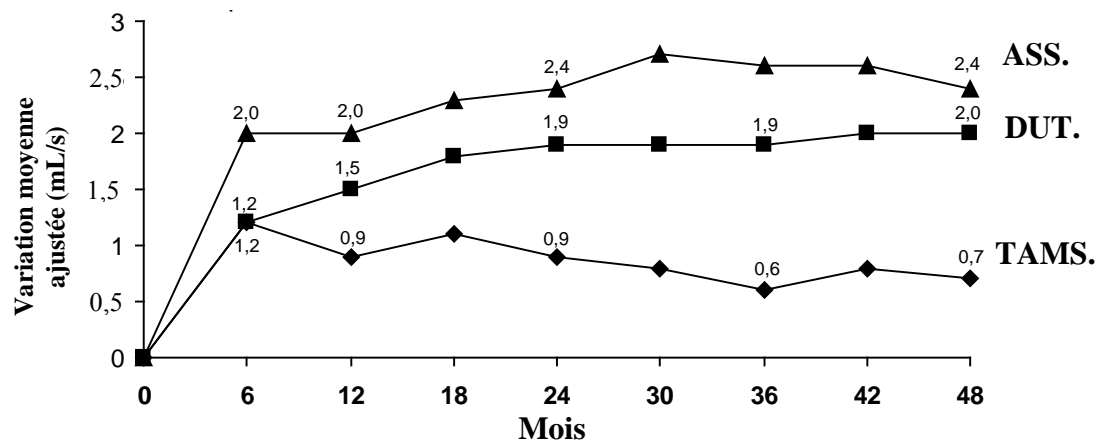
Note : \*  $p < 0,001$  vs association, RRR = réduction du risque relatif vs association (IC à 95 %)

### Progression clinique de l'HBP

Le terme progression clinique englobait l'aggravation des symptômes (IPSS  $\geq 4$  points) et les manifestations liées à l'HBP, à savoir la rétention urinaire aiguë, l'incontinence, les infections urinaires et l'insuffisance rénale. Les taux de progression clinique sous traitement d'association, sous AVODART® et sous tamsulosine ont atteint 12,6 %, 17,8 % et 21,5 %, respectivement. Chez les sujets sous traitement d'association, le taux de progression clinique après 4 ans était significativement moindre sur le plan statistique que chez les sujets sous tamsulosine (voir la Figure 3).

**Effet sur le débit urinaire maximal ( $Q_{max}$ ) :** Au départ, le  $Q_{max}$  était d'environ 10,7 mL/s dans chaque groupe de traitement. Le traitement d'association s'est avéré statistiquement supérieur à chacun des agents employés en monothérapie au regard de l'augmentation du  $Q_{max}$  au mois 24, principal temps d'évaluation de ce paramètre (voir le Tableau 4). Cette différence a été observée à compter du mois 6 et s'est poursuivie jusqu'au mois 24. Le traitement d'association est demeuré statistiquement supérieur à la tamsulosine pendant deux autres années de traitement ( $p < 0,001$ ); toutefois, l'amélioration n'était pas statistiquement significative comparativement au dutastéride en monothérapie au mois 48 (voir la Figure 4 et le Tableau 4).

**Figure 4** Variation du  $Q_{max}$  par rapport aux valeurs initiales (étude CombAT)



▲ Dutastéride + tamsulosine (association)	$n = 1\ 388$	$n = 1\ 477$	$n = 1\ 492$	$n = 1\ 495$	$n = 1\ 495$
■ Dutastéride	$n = 1\ 405$	$n = 1\ 482$	$n = 1\ 501$	$n = 1\ 504$	$n = 1\ 505$
◆ Tamsulosine	$n = 1\ 443$	$n = 1\ 510$	$n = 1\ 519$	$n = 1\ 521$	$n = 1\ 523$

**Tableau 4 Variation d'autres paramètres secondaires clés par rapport aux valeurs initiales aux mois 24 et 48**

Mois 24						
	Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales ( $\pm$ É-T)					
	N	Association	N	Dutastéride	N	Tamsulosine
Q <sub>max</sub> (mL/s)	1 492	2,4 (5,26)	1 501	1,9 (5,10)	1 519	0,9 (4,57)
Volume prostatique (cm <sup>3</sup> )	1 427	-26,9 (22,57)	1 451	-28,0 (24,88)	1 465	-0,0 (31,14)
Volume transitionnel (cm <sup>3</sup> )	153	-23,4 (5,63)	164	-22,8 (5,86)	160	8,7 (8,22)
Différence moyenne ajustée entre traitement d'association et monothérapie [IC à 95 %]						
	Dutastéride		Valeur p <sup>a</sup>	Tamsulosine		Valeur p <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (mL/s)	0,52 [0,18, 0,86]		0,003	1,53 [1,20, 1,87]		< 0,001
Volume prostatique (cm <sup>3</sup> )	1,1 [-0,6, 2,8]		0,19	-26,9 [-28,9, -24,9]		< 0,001
Volume de la zone transitionnelle (cm <sup>3</sup> )	-0,5 [-8,3, 7,2]		0,90	8,7 [-42,6, -21,6]		< 0,001
Mois 48						
	Variation moyenne ajustée par rapport aux valeurs initiales ( $\pm$ É-T)					
	N	Association	N	Dutastéride	N	Tamsulosine
Q <sub>max</sub> (mL/s)	1 495	2,4 (5,25)	1 505	2,0 (5,17)	1 523	0,7 (5,22)
Volume prostatique (cm <sup>3</sup> )	1 430	-27,3 (24,91)	1 455	-28,0 (24,74)	1 468	4,6 (35,45)
Volume transitionnel (cm <sup>3</sup> )	155	-17,9 (39,28)	164	-26,5 (62,07)	163	18,2 (262,61)
Différence moyenne ajustée entre traitement d'association et monothérapie [IC à 95 %]						
	Dutastéride		Valeur p <sup>a</sup>	Tamsulosine		Valeur p <sup>a</sup>
Q <sub>max</sub> (mL/s)	0,35 [0,00, 0,70]		0,050	1,66 [1,31, 2,01]		< 0,001
Volume prostatique (cm <sup>3</sup> )	0,7 [-1,1, 2,5]		0,42	-31,9 [-34,1, -29,7]		< 0,001
Volume de la zone transitionnelle (cm <sup>3</sup> )	8,6 [-0,1, 17,4]		0,053	-36,1 [-47,9, -24,3]		< 0,001

a. Les valeurs *p* sont fondées sur des tests t du modèle linéaire.

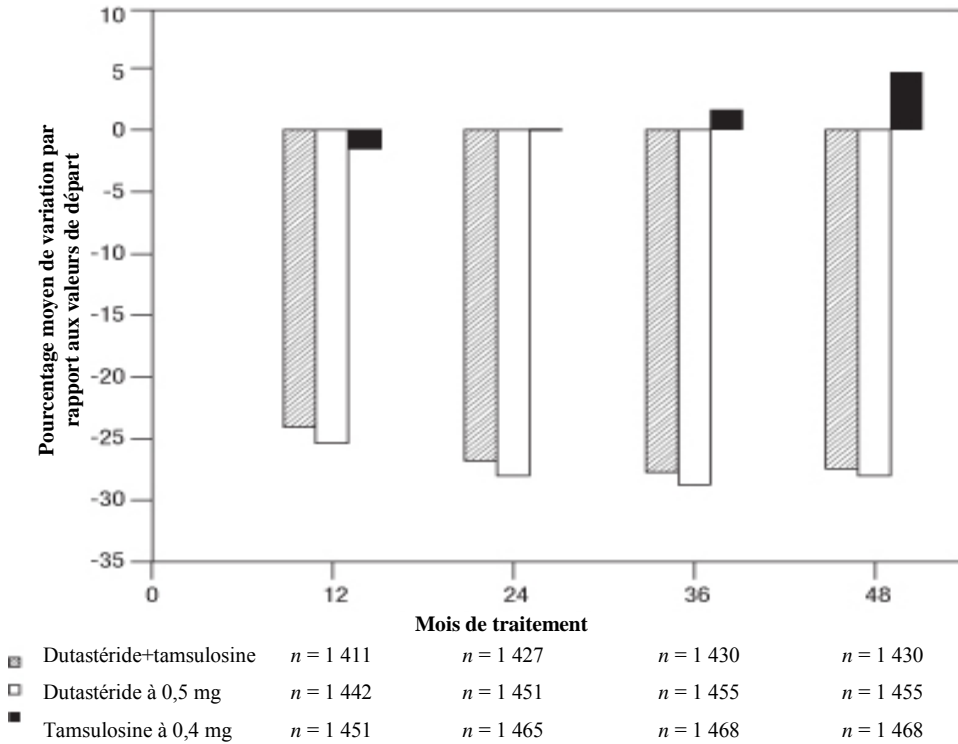
Note : Les variations ajustées du volume prostatique et du volume de la zone transitionnelle et les différences ajustées au regard de ces paramètres sont exprimées en pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales.

**Effet sur le volume de la prostate :** Le volume moyen de la prostate au début de l'étude était d'environ 55 cm<sup>3</sup>. Les variations moyennes, en pourcentage, du volume de la prostate par rapport aux valeurs initiales étaient significativement moindres sur le plan statistique sous traitement d'association comparativement à la tamsulosine, mais pas moindre comparativement au dutastéride en monothérapie au mois 24, principal temps d'évaluation de ce paramètre (voir le tableau 5). Cette variation du volume prostatique par rapport aux valeurs initiales a été observée à partir du mois 12 et s'est poursuivie jusqu'au mois 48. Après la première année, le volume prostatique a eu tendance à augmenter au fil du temps chez les sujets sous tamsulosine (voir la [Figure 5](#)).

Des réponses comparables ont été observées au regard des variations du volume prostatique de la zone transitionnelle dans un sous-groupe de sujets (environ 10 % dans chaque groupe de traitement) (voir le tableau 5).



**Figure 5** Pourcentage de variation du volume prostatique par rapport aux valeurs initiales (étude CombAT)



**Résultats cliniques :**

Le traitement d'association s'est avéré significativement supérieur ( $p < 0,001$ ) à la tamsulosine en monothérapie et au dutastéride en monothérapie au regard des paramètres d'amélioration des résultats cliniques, à savoir l'indice d'impact de l'HBP (BII) et le score touchant l'état de santé lié à l'HBP à 4 ans. L'amélioration moyenne ajustée de l'indice d'impact de l'HBP par rapport aux valeurs initiales était de -2,2 points pour l'association, de -1,8 point pour le dutastéride et de -1,2 point pour la tamsulosine. L'amélioration moyenne ajustée du score touchant l'état de santé lié à l'HBP par rapport aux valeurs initiales était de -1,5 point pour l'association, de -1,3 point pour le dutastéride et de -1,1 point pour la tamsulosine.

## **Études évaluant le dutastéride en monothérapie**

Trois études primaires multicentriques, à double insu et contrôlées par placebo, d'une durée de 2 ans, ont permis d'évaluer l'efficacité du dutastéride (AVODART®) auprès de 4 325 hommes qui présentaient une hypertrophie de la prostate (volume  $\geq 30 \text{ cm}^3$ ) et qui ont reçu soit du dutastéride à raison de 0,5 mg par jour, soit un placebo. Les résultats ont démontré que le dutastéride atténue les symptômes associés à l'HBP, réduit le volume prostatique et accroît le débit urinaire maximal; ces données portent à croire que le dutastéride interrompt le processus pathologique de l'HBP chez les hommes qui présentent une hypertrophie de la prostate. Les résultats regroupés de ces 3 études clés comparant le dutastéride et le placebo après 6, 12, 18 et 24 mois indiquent que le dutastéride était associé à un changement significativement plus marqué du score sur l'échelle des symptômes AUA-SI ( $p < 0,001$ ) par rapport aux valeurs initiales, et les résultats étaient constants dans les 3 études. Dans le cas des sujets qui ont poursuivi le traitement par le dutastéride durant les périodes de prolongation de 2 ans en mode ouvert, la variation du score AUA-SI du 24<sup>e</sup> au 48<sup>e</sup> mois était statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

En ce qui concerne le volume prostatique, des différences statistiquement significatives en faveur du dutastéride comparativement au placebo ont été notées après 1, 3 et 6 mois dans chacune des études et ont persisté jusqu'au 24<sup>e</sup> mois. Si l'on compare les pourcentages moyens de variation du volume de la prostate obtenus avec le dutastéride et le placebo après 24 mois au sein des populations regroupées des 3 études, l'écart moyen était de 24,5% en faveur du dutastéride ( $p < 0,001$ ). La diminution du volume prostatique observée durant les 2 premières années de traitement à double insu s'est maintenue durant la période supplémentaire de 2 ans de traitement en mode ouvert. Pour ce qui est de la variation du  $Q_{\max}$  par rapport au départ, on a observé des différences statistiquement significatives en faveur du dutastéride par rapport au placebo à partir du 3<sup>e</sup> mois dans chacune des trois études, et ce jusqu'au 24<sup>e</sup> mois ( $p < 0,001$ ). Dans le cas des sujets qui ont poursuivi le traitement par le dutastéride, l'augmentation moyenne du  $Q_{\max}$  du 24<sup>e</sup> au 48<sup>e</sup> mois était statistiquement significative ( $p \leq 0,007$ ).

La fréquence des cas de rétention urinaire aiguë nécessitant l'installation d'un cathéter et des interventions chirurgicales urologiques associées à l'HBP a également été évaluée après deux années de traitement. Comparativement au placebo, AVODART® a été associé à des fréquences significativement moindres, d'un point de vue statistique, des cas de rétention urinaire aiguë ( $p < 0,001$ ; réduction du risque de 57 %) et des interventions chirurgicales ( $p < 0,001$ ; réduction du risque de 48 %). Les fréquences globales (données regroupées) des cas de rétention urinaire aiguë et des interventions chirurgicales liées à l'HBP ont été faibles durant la période de traitement de 24 mois par le dutastéride en mode ouvert (mois 24-48), tant chez les sujets qui recevaient auparavant le placebo (groupe P/D) que chez ceux qui recevaient auparavant le dutastéride (groupe D/D).

## **Études évaluant la tamsulosine en monothérapie**

L'efficacité de la tamsulosine a été évaluée au cours de deux études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo d'une durée de 12 semaines, auprès d'un total de 1840 sujets de sexe masculin âgés d'au moins 45 ans qui avaient reçu un diagnostic de symptômes du bas appareil urinaire évoquant une HBP. Dans ces deux études, on a observé une réduction statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) du score IPSS par rapport au placebo, indiquant une diminution de la gravité des symptômes. Cette réduction est due à une amélioration statistiquement significative des sous-résultats relatifs aux symptômes irritants et obstructifs.

## **ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES**

Une étude de bioéquivalence a démontré que les composantes dutastéride et tamsulosine de JALYN<sup>®</sup> (0,5 mg de dutastéride/0,4 mg de tamsulosine) sont bioéquivalentes aux capsules de 0,5 mg de dutastéride et de 0,4 mg de tamsulosine administrées en concomitance.

Les composantes dutastéride et tamsulosine de JALYN<sup>®</sup> se sont révélées bioéquivalentes aux préparations de référence chez des sujets à jeun. Les intervalles de confiance à 90 % pour les comparaisons des ASC et des  $C_{\max}$  se situaient entièrement dans la plage de 0,8 à 1,25 (voir le [Tableau 5](#)). De même, les composantes dutastéride et tamsulosine de JALYN<sup>®</sup> se sont avérées bioéquivalentes aux préparations de référence chez des sujets ayant pris un repas (voir le [Tableau 6](#)).

Une comparaison a permis de constater, tant chez les sujets à jeun que chez les sujets ayant pris un repas, que la nourriture a eu des effets semblables sur les deux composantes du médicament testé et sur les traitements de référence. La nourriture n'a eu aucun effet sur la composante dutastéride de JALYN<sup>®</sup> ni sur les capsules de dutastéride administrées à des sujets à jeun. De même, on n'a observé aucun effet sur les ASC pour la composante tamsulosine de JALYN<sup>®</sup> et les capsules de tamsulosine. Cependant, chez les sujets ayant pris un repas, la  $C_{\max}$  moyenne de la tamsulosine était 30 % moins élevée dans les deux cas; la monographie de FLOMAX<sup>®</sup> fait état de la même observation. En outre, bien que le libellé proposé recommande l'administration des doses de JALYN<sup>®</sup> dans les 30 minutes qui suivent le même repas chaque jour, la démonstration de la bioéquivalence chez les sujets à jeun fournit une autre preuve que la vitesse et l'étendue de l'absorption des composantes dutastéride et tamsulosine de JALYN<sup>®</sup> sont les mêmes que pour les capsules de dutastéride et de tamsulosine administrées séparément.

**Tableau 5 Comparaison entre JALYN® et les capsules de dutastéride (0,5 mg) et de tamsulosine (0,4 mg) en association – Sujets à jeun**

Dutastéride (GI198745) (1 x 0,5 mg) Tamsulosine (GI138525) (1 x 0,4 mg) Données mesurées et transformées en log, non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique – Méthode des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test (Association dutastéride- tamsulosine à dose fixe – Sujets à jeun)	Référence (AVODART+FLOMAX; sujets à jeun)*	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
<b>Dutastéride</b>				
ASC (0-24) (ng.h/mL)	18 22 (40,64)	19 20 (46,41)	96	92 - 101
ASC (0-t) (ng.h/mL)	29 42 (57,84)	29 37 (63,62)	100	91 - 111
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2 2 (38,18)	2 2 (39,55)	98	88 - 108
T <sub>max</sub> †(h)	2,00 (4,00)	2,00 (9,00)		
<b>Tamsulosine</b>				
ASC (0-24) (ng.h/mL)	144 149 (44,48)	143 156 (39,13)	101	92 - 111
ASC (0-inf) (ng.h/mL)	187 201 (56,56)	185 210 (52,75)	101	92 - 111
ASC (0-t) (ng.h/mL)	182 195 (54,18)	181 204 (49,59)	101	92 - 111
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15 15 (39,38)	14 15 (34,50)	108	96 - 122
T <sub>max</sub> †(h)	5,00 (13,00)	5,00 (6,00)		
T <sub>1/2</sub> ‡(h)	12,26 (26,49)	12,88 (31,00)		

\* Données pour AVODART® fournies par GlaxoSmithKline et données pour FLOMAX® fournies par Boehringer Ingelheim, É.-U.

† Exprimé en médiane (valeurs extrêmes) seulement

‡ Exprimé en moyenne arithmétique (CV en %) seulement

**Tableau 6 Comparaison entre JALYN® et les capsules de dutastéride (0,5 mg) et de tamsulosine (0,4 mg) en association – Sujets ayant pris un repas**

Dutastéride (GI198745) (1 x 0,5 mg) Tamsulosine (GI138525) (1 x 0,4 mg) Données mesurées et transformées en log, non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique – Méthode des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test (Association dutastéride- tamsulosine à dose fixe – Sujets ayant pris un repas)	Référence (AVODART+FLOMAX; sujets ayant pris un repas)*	Rapport (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
<b>Dutastéride</b>				
ASC (0-24) (ng.h/mL)	18 21 (39,82)	19 21 (42,55)	98	96 - 100
ASC (0-t) (ng.h/mL)	31 40 (58,44)	32 41 (58,21)	97	92 - 103
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2 2 (35,93)	2 2 (32,71)	99	94 - 105
T <sub>max</sub> †(h)	3,00 (9,00)	4,00 (5,03)		
<b>Tamsulosine</b>				
ASC (0-24) (ng.h/mL)	124 131 (41,24)	119 127 (45,18)	104	99 – 110
ASC (0-inf) (ng.h/mL)	179 197 (52,98)	172 195 (60,02)	104	99 – 110
ASC (0-t) (ng.h/mL)	171 187 (51,13)	166 186 (57,04)	103	98 - 109
C <sub>max</sub> (ng/mL)	11 11 (39,41)	10 11 (40,32)	108	101 - 116
T <sub>max</sub> † (h)	6,00 (22,00)	7,00 (22,00)		
T <sub>1/2</sub> ‡ (h)	13,53 (29,00)	13,49 (31,08)		

\* Données pour AVODART® fournies par GlaxoSmithKline et données pour FLOMAX® fournies par Boehringer Ingelheim, É.-U.

† Exprimé en médiane (valeurs extrêmes) seulement

‡ Exprimé en moyenne arithmétique (CV en %) seulement

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### *Dutastéride*

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 0,5 mg, le dutastéride est rapidement absorbé, les concentrations sériques maximales étant atteintes au bout de 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue est d'environ 60 % par rapport à une perfusion intraveineuse de 2 heures. La prise d'aliments ne modifie pas la biodisponibilité ni l'absorption du dutastéride. Quand le dutastéride a été administré avec de la nourriture, les concentrations sériques maximales ont été de 10 à 15 % moins élevées. Cette réduction n'a pas de portée clinique.

Le dutastéride présente un volume de distribution considérable (300-500 L) et se fixe fortement aux protéines plasmatiques (> 99,5 %). Après la prise quotidienne, les concentrations sériques de dutastéride représentent 65 % de la concentration à l'état d'équilibre après 1 mois et environ 90 % après 3 mois. Des concentrations sériques à l'état d'équilibre d'environ 40 ng/mL ont été atteintes après 6 mois de traitement à raison de 0,5 mg 1 fois par jour. De même, les concentrations séminales de dutastéride ont atteint l'état d'équilibre après 6 mois. Après 52 semaines de traitement, les concentrations séminales de dutastéride ont atteint 3,4 ng/mL en moyenne (valeurs extrêmes : 0,4-14 ng/mL). La concentration séminale de dutastéride représentait en moyenne 11,5 % du taux sérique.

*In vitro*, le dutastéride est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> humain, qui le transforme en deux métabolites mineurs monohydroxylés. Les isoenzymes CYP1A2, CYP1A6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 et CYP2D6 ne métabolisent toutefois pas le dutastéride. Dans le sérum humain, une fois l'état d'équilibre atteint, le dutastéride sous forme inchangée, 3 métabolites majeurs (4'-hydroxydutastéride, 1,2-dihydrodutastéride et 6-hydroxydutastéride) et 2 métabolites mineurs (6,4'-dihydroxydutastéride et 15-hydroxydutastéride) étaient décelables par spectrométrie de masse.

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

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

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

### ***Tamsulosine***

La tamsulosine est absorbée au niveau de l'intestin et est presque entièrement biodisponible. Peu de temps après un repas, la vitesse d'absorption de la tamsulosine est réduite. Le patient peut favoriser une absorption uniforme en prenant toujours le chlorhydrate de tamsulosine environ 30 minutes après le même repas chaque jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le délai pour atteindre la concentration maximale (T<sub>max</sub>) est de 4 à 5 heures si la tamsulosine est administrée à jeun et de 6 à 7 heures si elle est administrée avec de la nourriture. Quand la tamsulosine est prise à jeun, sa biodisponibilité (ASC) augmente de 30 % et sa concentration maximale augmente de 40 à 70 % comparativement à la prise après un repas. Les effets de la nourriture sur la pharmacocinétique de la tamsulosine sont constants, peu importe si elle est prise après un petit-déjeuner léger ou un petit-déjeuner riche en matières grasses.

Après l'administration par voie intraveineuse à 10 hommes d'âge adulte en bonne santé, le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre de la tamsulosine se chiffrait à 16 litres, ce qui évoque une distribution dans les liquides extracellulaires de l'organisme. En outre, des études autoradiographiques du corps entier chez la souris, le rat et le chien indiquent que la tamsulosine est largement distribuée dans la plupart des tissus, notamment le rein, la prostate, le foie, la vésicule biliaire, le cœur, l'aorte et la graisse brune, et peu distribuée dans le cerveau, la moelle épinière et les testicules.

La tamsulosine se caractérise par une pharmacocinétique linéaire après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples, les concentrations à l'état d'équilibre étant atteintes au 5<sup>e</sup> jour d'un traitement à raison d'une dose par jour. La tamsulosine se fixe en majeure partie aux protéines du plasma humain (de 94 à 99 %), surtout l'alpha-1 glycoprotéine acide ( $\alpha$ 1-GPA), la fixation étant linéaire pour un large intervalle posologique (de 20 à 600 ng/mL).

Des études *in vitro* bilatérales ont révélé que la fixation de la tamsulosine sur les protéines plasmatiques humaines n'est pas influencée par l'amitriptyline, le diclofénac, le glyburide, la simvastatine et son métabolite acide hydroxylé, la warfarine, le diazépam, le propranolol, le trichlorméthiazide ou la chlormadinone. De même, la tamsulosine n'a exercé aucun effet sur la fixation de ces médicaments.

On n'a pas observé de bioconversion énantiomère de la tamsulosine [isomère R(-)] à isomère S(+) lors des études chez l'humain. Le chlorhydrate de tamsulosine est métabolisé en grande partie par les enzymes du cytochrome P450 dans le foie, et on retrouve moins de 10 % de la dose sous forme de composé inchangé (molécule mère) dans les urines. Toutefois, le profil pharmacocinétique des métabolites chez l'humain n'a pas été établi. Selon les résultats obtenus *in vitro*, les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 entrent en jeu dans le métabolisme de la tamsulosine, et d'autres isoenzymes CYP jouent également un rôle mineur. L'inhibition des enzymes hépatiques qui métabolisent la tamsulosine peut entraîner une exposition accrue à ce médicament. Les métabolites du chlorhydrate de tamsulosine subissent en majeure partie une glucuroconjugaison ou une sulfoconjugaison avant d'être excrétés par les reins.

L'incubation dans des microsomes hépatiques humains n'a révélé aucun signe d'interaction cliniquement importante entre la tamsulosine et les médicaments reconnus pour interagir avec des enzymes hépatiques ou être métabolisés par ceux-ci, notamment l'amitriptyline, le diclofénac, l'albutérol (bêta-agoniste), le glyburide (glibenclamide), le finastéride (inhibiteur de la 5 alpha-réductase pour le traitement de l'HBP) et la warfarine. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'insuffisance hépatique.

Lorsqu'on a administré une dose radiomarquée de tamsulosine à 4 volontaires sains, on en a récupéré 97 %, soit 76 % dans les urines (principale voie d'excrétion) et 21 % dans les fèces, sur une période de 168 heures. La tamsulosine fait l'objet d'une clairance restrictive chez l'humain, la clairance systémique étant relativement faible (2,88 L/h). Après l'administration par voie intraveineuse ou orale, la demi-vie d'élimination de la tamsulosine dans le plasma se chiffre entre 5 et 7 heures.

## **TOXICOLOGIE**

JALYN<sup>®</sup> n'a fait l'objet d'aucune étude non clinique. Le dutastéride et la tamsulosine ont été évalués individuellement, de façon exhaustive, dans le cadre d'études de toxicité animale, et les résultats concordent avec les effets pharmacologiques connus des inhibiteurs de la 5 alpha-réductase et des antagonistes des récepteurs alpha<sub>1</sub>-adrénergiques. L'information qui suit se fonde sur les données disponibles pour les composantes individuelles de JALYN<sup>®</sup>.

### **Cancérogénicité :**

Une batterie de tests évaluant le dutastéride et la tamsulosine *in vitro* et *in vivo* n'a fait ressortir aucun signe de génotoxicité.

### ***Dutastéride***

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



L'exposition à ces métabolites chez les souris est soit plus faible que chez les humains, soit inconnue.

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

### ***Tamsulosine***

Chez le rat, l'administration de doses atteignant 43 mg/kg/jour (mâles) et 52 mg/kg/jour (femelles) n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des tumeurs, exception faite d'une augmentation modérée de la fréquence des adénofibromes des glandes mammaires chez les rates qui recevaient  $\geq 5,4$  mg/kg ( $p < 0,015$ ). Les doses les plus élevées de tamsulosine évaluées lors de l'étude sur le potentiel cancérigène de la tamsulosine chez le rat ont entraîné une exposition générale (ASC) au médicament qui était trois fois plus élevée que chez l'homme à la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

Chez la souris, on a administré des doses atteignant 127 mg/kg/jour (mâles) et 158 mg/kg/jour (femelles). On n'a relevé aucun signe important de cancer chez les souris mâles. Chez les souris femelles qui ont reçu les deux doses les plus fortes, c'est-à-dire 45 et 158 mg/kg/jour, pendant deux ans, on a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'adénofibromes ( $p < 0,0001$ ) et d'adénocarcinomes ( $p < 0,0075$ ) des glandes mammaires. Les doses les plus fortes de tamsulosine évaluées lors de l'étude sur le potentiel cancérigène chez la souris ont entraîné une exposition générale (ASC) huit fois plus élevée que chez l'homme à la dose thérapeutique maximale de 0,8 mg/jour.

On considère que la fréquence accrue de tumeurs mammaires chez la rate et la souris femelle est secondaire à l'hyperprolactinémie causée par la tamsulosine. On ignore si la tamsulosine augmente la prolactine chez l'humain. On ignore également si l'augmentation de la fréquence des tumeurs endocrines résultant de l'effet sur la prolactine chez les rongeurs présente un intérêt chez l'humain.

### **Mutagénicité :**

#### ***Dutastéride***

Le dutastéride et le 4'-hydroxydutastéride, un de ses métabolites, n'ont présenté aucun

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

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

### **Tamsulosine**

La tamsulosine n'a été associée à aucun signe de potentiel mutagène *in vitro* lors du test de mutation inverse d'Ames, de la mise en évidence d'une mutation au locus de l'enzyme thymidine kinase sur des cellules de lymphome chez la souris et du test des aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois ou les lymphocytes humains. Au chapitre des épreuves *in vivo*, l'échange des chromatides sœurs et le test du micronoyau chez la souris n'ont révélé aucun effet mutagène.

## **Reproduction et tératologie :**

### **Dutastéride**

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

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

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

d'ossification réversibles associés à une diminution du poids corporel a été notée aux doses de 12,5 et de 30 mg/kg/jour. Dans une étude portant sur le développement embryofœtal du lapin après l'administration perorale de dutastéride, la DSENO pour la génération F<sub>0</sub> a été de 200 mg/kg/jour.

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

Dans l'étude sur la fertilité des rats mâles, de faibles concentrations de dutastéride étaient décelables dans le sérum des rates non traitées accouplées à des mâles traités, et chez l'humain le dutastéride a été décelé dans le sperme à une concentration maximale de 14,0 ng/mL après une administration perorale répétée sur une période de 12 mois. Pour déterminer les effets du dutastéride sur le développement embryofœtal des fœtus mâles, on a effectué une étude portant sur le développement embryofœtal du singe Rhésus après l'administration intraveineuse du médicament. L'administration intraveineuse de dutastéride à des doses allant jusqu'à 2 010 ng/animal/jour durant le développement embryofœtal n'a pas provoqué de toxicité chez les mères ou les fœtus ni de féminisation des petits de sexe masculin. La forte dose est au moins 186 fois plus élevée que ce que pourrait être la dose quotidienne maximale provenant de 5 mL de sperme d'un homme traité par le dutastéride à raison de 0,5 mg/jour (en supposant une absorption totale) chez une femme de 50 kg. Le dutastéride se fixant fortement aux protéines dans le sperme humain (> 96 %), la quantité susceptible d'être absorbée par voie vaginale peut s'en trouver réduite.

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

### ***Tamsulosine***

Des études ont révélé une diminution significative de la fertilité chez les rats mâles qui recevaient une dose unique ou des doses multiples de 300 mg/kg/jour de tamsulosine (l'ASC est environ 50 fois plus importante chez le rat que chez l'humain à la dose de 0,8 mg/jour). On estime que le mécanisme à l'origine de la baisse de fertilité chez le rat mâle pourrait être un effet sur la formation d'un bouchon vaginal causée par le produit,

possiblement en raison d'une modification de la teneur du sperme ou d'un trouble de l'éjaculation. Les effets sur la fertilité étaient réversibles, une amélioration ayant été notée après trois jours chez les rats qui avaient reçu une dose unique et après quatre semaines chez les rats qui avaient reçu des doses multiples. Les effets sur la fertilité des mâles ont complètement disparu dans un délai de neuf semaines après l'arrêt de l'administration de doses multiples. Des doses multiples de 10 et de 100 mg/kg/jour de tamsulosine (1/5 et 16 fois l'exposition prévue [ASC] chez l'humain) n'ont pas altéré la fertilité des mâles de façon significative. Les effets de la tamsulosine sur la numération et la fonction des spermatozoïdes n'ont pas été évalués.

Des études chez la rate ont mis en évidence une diminution significative de la fertilité après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de 300 mg/kg/jour de l'isomère-R ou d'un mélange racémique de tamsulosine, respectivement. Chez la rate, la baisse de fertilité après l'administration de doses uniques a été considérée comme une altération de la fécondation. L'administration de doses multiples de 10 ou de 100 mg/kg/jour du mélange racémique n'a pas altéré la fertilité de façon significative chez la rate.

Aucun signe de lésion sur le fœtus n'a été observé après l'administration de tamsulosine à des rates et des lapines gravides à des doses supérieures à la dose thérapeutique.

### **Toxicité aiguë :**

#### ***Dutastéride***

Dans les études de toxicité aiguë portant sur l'administration perorale du dutastéride, la dose maximale non létale (DMNL) a été > 2 000 mg/kg chez la souris et > 1 500 mg/kg chez le rat, ce qui représente respectivement une dose 200 000 et 150 000 fois plus élevée que la dose thérapeutique recommandée de 0,01 mg/kg (0,5 mg/jour pour un sujet de 50 kg). L'administration intrapéritonéale a entraîné une polysérite aiguë attribuable aux propriétés irritantes de l'excipient (PEG 400 et Tween 80 à 0,1% p/v) et exacerbée par la présence du dutastéride, en raison des propriétés physiques du composé. On n'a donc pu déterminer la DMNL intrapéritonéale chez l'une ou l'autre espèce.

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

## **Toxicité à long terme :**

### ***Dutastéride***

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

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

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

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

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

### **Toxicité particulière :**

#### ***Dutastéride***

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

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

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

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003;44(1): 82-88.
2. Barkin J, Roehrborn C, Simai P, Haillet O, Morrill B, Black L *et al.* Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Intl* 2009; 103(7): 919-926.
3. Barkin J. Management of benign prostatic hyperplasia by the primary care physician in the 21<sup>st</sup> century: the new paradigm. *The Canadian Journal of Urology*. 2008; 15(Supplément 1): 21-30.
4. Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, Lee FW, James MK, Frye SV. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol and Exp Ther* 1997;282(3):1496-1502.
5. Chapple, CR. The total approach in lower urinary symptoms/ benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) management: introduction and conclusions. *Eur Urol* 2003; 2:1-5.
6. Davis B.J., Noble A., Chapple C.R, Chess-Williams R. Human prostate-artery selectivity of tamsulosin, doxazosin and alfuzosin. *Br J Pharmacol* 2000; 129(Suppl): résumé 52p.
7. Debruyne F, Barkin J, van Erps P., Reis M, Tammela TL, Roehrborn C. Efficacy and safety of long-term treatment with the dual 5 alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Euro Urol* 2004;46(4):488-494.
8. Dunn C.J., Matheson A., Faulds D.M. Tamsulosin: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging* 2002;19(2):135-161.
9. Faure C., Pimoule C., Vallancien G., Langer S.Z., Graham D. Identification of  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtypes present in the human prostate. *Life Sci* 1994;54(21):1595-1605.
10. Foglar R., Shibata K., Horie K., Hirasawa A., Tsujimoto G. Use of recombinant  $\alpha$ 1adrenoceptors to characterize subtype selectivity of drugs for the treatment of prostatic hypertrophy. *Eur J Pharmacol* 1995; 288:201-207.
11. Frye SV, Bramson HN, Hermann DJ, Lee FW, Sinhababu AD, Tain G. Discovery and development of GG745, a potent inhibitor of both isozymes of 5 alpha-reductase. *Pharm Biotechnol* 1998;11:393-422.

12. Gisleskog PO, Hermann G, Hammarlund-Udenaes M, Karlsson MO. The pharmacokinetic modelling of GI198745 (dutasteride), a compound with parallel linear and nonlinear elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(1):53-58.
13. Graul A, Silvestre J, Castaner J. Dutasteride. Steroid 5 alpha-reductase inhibitor, treatment of BPH. *Drugs Future* 1999;24(3):246-253.
14. Hatano A., Takahashi H., Tamaki M., Komeyama T., Koizumi T., Takeda M. Pharmacological evidence of distinct  $\alpha 1$  - adrenoceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol* 1994; 113:723-728.
15. Ihle C, Radvanyi F, Gil Diez de MS, Ouafik LH, Gerard H, Chopin D *et al.* Differences in steroid 5alpha-reductase iso-enzymes expression between normal and pathological human prostate tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999 Mar;68(5-6):189-95.
16. Kim H.L., Kim J.C., Benson D.A., Bales G., Gerber G.S. Results of treatment with tamsulosin in men with acute urinary retention. *Tech Urol* 2001; 7(4):256-60.
17. Kloner R.A., Jackson G., Emmick J.T. *et al.* Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, and two alpha-blockers: doxazosin and tamsulosin. *J Urol* 2004; 4(Suppl):résumé 1195.
18. McGrath, J.C., Lepor H., Wyllit M.G. Report of a unique meeting between the alpha-blocker subcommittee and pharmaceutical industry. *Urol* 48(5), 1996.
19. Michel MC., Korstanje C, Krauwinkel W, Shear M, Davies J, Quartel A. Comparison of vascular  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonism of tamsulosin in oral controlled absorption system (OCAS) and modified release (MR) formulations. *European Urology Supplements* 4 (2005) 45–52.
20. Michel MC., Korstanje C, Krauwinkel W, Shear M, Davies J, Quartel A. Cardiovascular safety of the oral controlled absorption system (OCAS) formulation compared to the modified release (MR) formulation. *European Urology Supplements* 4 (2005) 53-60.
21. Michel M.C., Insel P.A. Comparison of cloned and pharmacologically defined rat tissue  $\alpha 1$  - adrenoceptor subtypes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1994;350(2):136.
22. Moriyama N., Hamada K., Takanashi M., Kurimoto S., Kimura K., Inagaki O. Evaluation of  $\alpha 1$  - adrenoceptor subtypes in human hypertrophied prostate using [3H]YM617, an  $\alpha 1$  selective antagonist. *Acta Histochem Cytochem* 1994; 27 (3):219-225.



23. Narayan P., Evans C.P., Moon T., Long-term safety and efficacy of tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2003;170:498-502.
24. Patel R., Fiske J., Lepor H. Tamsulosin reduces the incidence of acute urinary retention following early removal of the urinary catheter after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2003; 62(2):287-91.
25. Price D.T., Lomasney J.W., Allen L.F., Caron M.G., Lefkowitz. Identification, quantification, and localization of mRNA for three distinct alpha1 adrenergic receptor subtypes in human prostate. *J Urol* 1993; 150:546-551.
26. Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, Siami P, Ramsdell J, Zinner N. Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: results of 4-year studies. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):572-7.
27. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, Freedman S, Tuttle J, Gittleman M *et al.* Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 63 (4), 2004;709-715.
28. Roehrborn CG, Siani P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B *et al.* The Effects of Dutasteride, Tamsulosin and Combination Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms in Men with Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Enlargement: 2-Year Results from the CombAT Study. *J Urol* 2008 Feb; 179: 616-621.
29. Roehrborn CG, Siani P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K *et al.* The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. *Eur Urol* 2010; 57: 123-131.
30. Romic I., Kiss T., Kisbenedek L. *et al.* Tamsulosin drug ratio in prostate versus free fraction in plasma supports pharmacokinetic (pk) contribution to its uroselectivity. *Ann Mtg of the American Urological Association, Chicago, 26 avril-1<sup>er</sup> mai 2003.*
31. Stuart JD, Lee FW, Simpson ND, Kadwell SH, Overton LK, Hoffman CR *et al.* Pharmacokinetic parameters and mechanisms of inhibition of rat type 1 and 2 steroid 5 alpha-reductases: determinants for different *in vivo* activities of G1198745 and finasteride in the rat. *Biochem Pharmacol* 2001; 62(7):933-942.
32. Thomas LN, Lazier CB, Gupta R, Norman RW, Troyer DA, O'Brien SP *et al.* Differential alterations in 5alpha-reductase type 1 and type 2 levels during development and progression of prostate cancer. *Prostate* 2005 May 15;63(3): 231-9.

33. Yamada S., Suzuki M., Tanaka C., Mori R., Kimura R., Inagaki O. Comparative study on  $\alpha 1$  - adrenoceptor antagonist binding in human prostate and aorta. *Clinical and Experimental Pharmacol and Physiol* 1994;21:405-411.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **JALYN®**

**capsules de dutastéride/chlorhydrate de tamsulosine à libération modifiée**

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

JALYN® est utilisé pour le traitement des symptômes modérés ou sévères de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) chez les hommes qui présentent une augmentation du volume de la prostate.

Il a été démontré que JALYN® atténue les symptômes d'HBP, améliore le débit urinaire et réduit la taille de la prostate. Les études ont également montré que ce médicament est supérieur à la tamsulosine, mais pas au dutastéride, pour réduire le risque de rétention urinaire aiguë (impossibilité soudaine d'uriner) et/ou la nécessité d'une intervention chirurgicale liée à l'HBP.

L'utilisation de JALYN® n'est pas approuvée dans la prévention du cancer de la prostate.

#### Les effets de ce médicament :

JALYN® est une association de deux médicaments appelés dutastéride (AVODART®) et tamsulosine. Le dutastéride fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme 5 alpha-réductase, tandis que la tamsulosine appartient à la classe des alphabloquants.

La croissance de la prostate est causée par une hormone présente dans le sang appelée dihydrotestostérone (DHT). Le dutastéride abaisse la production de DHT dans l'organisme, ce qui entraîne généralement une réduction du volume de la prostate et, ainsi, une atténuation des symptômes de l'HBP, une amélioration du débit urinaire et une réduction du risque de rétention urinaire aiguë (impossibilité soudaine d'uriner) tout en réduisant la nécessité d'une opération due à l'HBP.

La tamsulosine agit en relaxant le tissu du muscle lisse de la prostate et du col de la vessie au site de l'obstruction, ce qui améliore les symptômes de l'HBP ainsi que le débit urinaire.

On peut observer une atténuation des symptômes de l'HBP après 3 mois de traitement par le dutastéride; toutefois, jusqu'à 6 mois peuvent s'écouler avant que l'on sache si le traitement par JALYN® sera salutaire.

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

- Les femmes, les enfants et les adolescents ne doivent jamais prendre JALYN®.
- Ne prenez pas JALYN® si vous êtes allergique au dutastéride, au chlorhydrate de tamsulosine ou à tout autre ingrédient de JALYN®, ou si vous êtes allergique à tout autre médicament de la classe des inhibiteurs de l'enzyme 5 alpha-réductase.

#### Les ingrédients médicinaux sont :

Le dutastéride et le chlorhydrate de tamsulosine.

#### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Votre médicament contient aussi des ingrédients non médicinaux, notamment : mono-di-glycérides capryliques/capriques, butylhydroxytoluène, gélatine, glycérine, dioxyde de titane, cellulose microcristalline, acide méthacrylique – dispersion de copolymère d'acrylate d'éthyle, talc, citrate de triéthyle, carraghénane, chlorure de potassium, hypromellose, triglycérides et colorants.

#### La présentation :

Capsules à enveloppe dure. Chaque capsule à libération modifiée JALYN® contient 0,5 mg de dutastéride et 0,4 mg de chlorhydrate de tamsulosine.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

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

**JALYN® peut entraîner une chute de la tension artérielle, se traduisant par des étourdissements, une sensation ébrieuse et, rarement, un évanouissement.**

**Aux premiers signes d'étourdissement ou de faiblesse, vous devriez vous asseoir ou vous allonger jusqu'à ce que les symptômes disparaissent. Ne conduisez pas, ne faites pas fonctionner de machine et n'effectuez pas de tâches dangereuses tant que vous ne savez pas comment JALYN® peut vous affecter.**

Durant les études cliniques, l'insuffisance cardiaque (incapacité du cœur de pomper efficacement le sang) a été signalée plus souvent chez les patients qui prenaient JALYN® que chez ceux qui prenaient le dutastéride (AVODART®). On ignore si la prise du dutastéride (AVODART®) et d'un alphabloquant a causé l'insuffisance cardiaque.

AVANT de prendre JALYN®, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous vous évanouissez en raison d'une baisse de la tension artérielle lorsque vous changez de position (en vous assoyant ou en vous levant debout);
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie;
- vous avez ou avez déjà eu un cancer de la prostate ou un trouble urinaire;
- vous devez subir une chirurgie de la cataracte (afin de corriger une opacification du cristallin). Veuillez informer votre spécialiste que vous prenez ou avez déjà pris JALYN® ou d'autres médicaments contenant de la tamsulosine. Le spécialiste vous demandera peut-être d'arrêter temporairement de prendre ce médicament avant l'intervention;
- vous ou l'un des membres de votre famille avez ce qu'on appelle un allongement congénital de l'intervalle QT diagnostiqué à l'ECG;
- vous avez déjà présenté un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG après l'administration d'un médicament;
- vous avez des antécédents familiaux de mort subite avant l'âge de 50 ans;
- vous avez déjà présenté des perturbations de l'équilibre électrolytique;
- vous êtes allergique aux sulfamides.

**Quelle est la précaution particulière à prendre au sujet de JALYN®?**

- **Vous ne devez pas donner de sang pendant que vous prenez JALYN® et pendant au moins six mois après avoir cessé le traitement**, pour éviter qu'une femme enceinte ne reçoive le médicament par le biais d'une transfusion sanguine.
- Dans une étude clinique réalisée chez des hommes âgés de 50 à 75 ans qui avaient récemment obtenu une biopsie négative pour le cancer de la prostate et un taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS) plus élevé, les hommes qui prenaient le dutastéride ont présenté une

forme grave de cancer de la prostate plus souvent que les hommes qui ne prenaient pas ce médicament.

**Vous devez consulter votre médecin régulièrement.**

Pendant votre traitement par JALYN®, votre médecin doit régulièrement procéder à certains examens, y compris un toucher rectal et un dosage de l'APS. Suivez les conseils de votre médecin concernant la planification de ces examens.

**Dépistage du cancer de la prostate**

Un homme peut souffrir en même temps d'une HBP et d'un cancer de la prostate. Avant le traitement par JALYN®, vous devez subir une évaluation urologique complète visant à déterminer la gravité de votre état et à exclure la nécessité d'une intervention chirurgicale immédiate ou la présence d'un cancer de la prostate.

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

Si un médecin vous demande de vous soumettre à une analyse de l'antigène prostatique spécifique (APS), qui est utilisée pour le dépistage du cancer de la prostate, vous devez lui dire que vous prenez JALYN®. JALYN® peut réduire d'environ 50 % le résultat de l'analyse de l'APS. Un faible taux d'APS peut vous donner un faux sentiment de sécurité quant à votre risque de cancer de la prostate. Votre médecin est au courant de cet effet, et peut quand même utiliser le taux d'APS pour savoir si vous avez un cancer de la prostate. Une augmentation du taux d'APS pendant le traitement par le dutastéride (même si le taux d'APS se situe dans les valeurs normales) doit être évaluée par votre médecin.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec JALYN® et accroître la probabilité d'effets indésirables. Parmi ces médicaments, citons les suivants :

- autres alphabloquants (pour l'HBP ou l'hypertension artérielle), qui peuvent entraîner une baisse non désirée de la tension artérielle;
- vérapamil ou diltiazem (pour l'hypertension artérielle);
- ritonavir (pour l'infection par le VIH);
- kétoconazole (pour les infections fongiques);
- ciprofloxacine ou troléandomycine (pour les infections bactériennes);
- cimétidine (pour les brûlures d'estomac);
- certains médicaments à base d'herbes médicinales comme le millepertuis ou le chardon-Marie;
- warfarine (un anticoagulant);
- inhibiteurs de la PDE5(employés pour obtenir ou conserver une érection) comme le vardénafil, le citrate de sildénafil et le tadalafil;

- érythromycine (un antibiotique utilisé pour traiter les infections);
- paroxétine (un antidépresseur);
- terbinafine (utilisée pour traiter les infections fongiques).

Si vous prenez l'un de ces médicaments ou d'autres, ne manquez pas de le dire à votre médecin. Il pourrait s'avérer nécessaire de réduire la dose de JALYN®. Mentionnez tous les médicaments, les produits à base d'herbes médicinales ou les suppléments alimentaires, vitamines, fer ou calcium par exemple, que vous vous êtes procurés sans ordonnance.

Ne mangez pas de pamplemousse et ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez JALYN®. Cette boisson est reconnue pour hausser les concentrations sanguines de certains médicaments dans l'organisme.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours JALYN® en suivant à la lettre les directives de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien.

Dose habituelle : Prenez une capsule 1 fois par jour.

Avalez la capsule en entier avec de l'eau, environ 30 minutes après le même repas chaque jour.

NE croquez PAS et n'ouvrez PAS les capsules. Le contact avec le contenu des capsules pourrait irriter votre bouche ou votre gorge.

Si vous interrompez votre traitement pendant plusieurs jours ou plus longtemps, reprenez le traitement seulement après avoir consulté votre médecin.

#### Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### Oubli d'une dose :

Si vous avez oublié de prendre votre capsule à libération modifiée JALYN® à l'heure recommandée, vous pouvez la prendre plus tard au cours de la journée.

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

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

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- changements liés à la fertilité masculine (chez un petit nombre de personnes, certains de ces effets peuvent persister après l'arrêt du traitement par JALYN®) :
  - incapacité d'avoir ou de maintenir une érection (impuissance);
  - baisse du désir sexuel (de la libido);
  - modifications ou troubles de l'éjaculation (y compris diminution du volume de sperme obtenu à l'éjaculation).
- gonflement ou sensibilité des seins. Si le gonflement ou la sensibilité des seins deviennent incommodants ou si vous remarquez des bosses dans vos seins ou un écoulement au niveau des mamelons, dites-le à votre médecin;
- mal de tête;
- constipation, diarrhée, vomissements;
- faiblesse ou diminution de la force (asthénie);
- démangeaisons nasales, écoulement nasal ou congestion nasale (rhinite);
- chute des poils (habituellement sur le corps) ou croissance anormale des poils;
- au cours d'une chirurgie de la cataracte (intervention visant à corriger une opacification du cristallin de l'œil), la pupille pourrait ne pas se dilater adéquatement et l'iris (partie circulaire et colorée de l'œil) pourrait devenir flasque;
- humeur dépressive;
- douleur et enflure au niveau des testicules;
- battements cardiaques anormaux ou rapides (arythmie ou tachycardie ou fibrillation auriculaire);
- essoufflement (dyspnée);
- saignements de nez;
- altération de la vue;
- sécheresse de la bouche.

On a fait état de cancer du sein chez des patients prenant le dutastéride (AVODART®); toutefois, le lien entre l'emploi à long terme du dutastéride (AVODART®) et le cancer du sein est inconnu.

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

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Courants</b>	✓		
<b>Peu courants</b>		✓	
			✓
		✓	
<b>Rares</b>			✓

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

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Très rares</b>		✓	✓
			✓
		✓	✓

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

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas JALYN<sup>®</sup> après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Ne conservez pas les capsules JALYN<sup>®</sup> à une température supérieure à 30 °C.

Si vous avez des capsules à libération modifiée JALYN<sup>®</sup> dont vous voulez vous défaire, ne les jetez pas dans l'évier, les toilettes ni les déchets ménagers; apportez-les plutôt à votre pharmacien, qui en disposera adéquatement.

### **SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

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

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

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

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

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

<http://www.gsk.ca>

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

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Date de rédaction : 04 mai 2016

© 2016 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

*JALYN est une marque déposée de Glaxo Group Limited, utilisée sous licence par GSK Inc.  
 AVODART est une marque déposée de SmithKline Beecham Limited, utilisée sous licence par GSK Inc.*