ANSM - Mis à jour le : 09/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVODART 0,5 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dutastéride ..... 0,5 mg

Pour une capsule molle.

Excipient à effet notoire :

Chaque capsule contient de la lécithine (qui peut contenir de l'huile de soja). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Les capsules molles de gélatine sont opaques, jaunes, de forme oblongue, marquées GX CE2.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Adultes (incluant les patients âgés)

La posologie recommandée d'AVODART est d'une capsule (0,5 mg) par jour par voie orale.

Les capsules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être mâchées ou ouvertes car le contact avec le contenu de la capsule peut entraîner une irritation de la muqueuse oropharyngée. Les capsules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

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

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique ainsi des précautions doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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

4.3. Contre-indications

AVODART est contre-indiqué chez :

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une association thérapeutique doit être prescrite après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque du fait d'une augmentation possible d'effets indésirables (incluant l'insuffisance cardiaque) et ceci après avoir envisagé les autres alternatives, y compris les monothérapies (voir rubrique 4.2).

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade

L'étude REDUCE, essai sur 4 ans, multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo visait à étudier l'effet du dutastéride à un dosage de 0,5 mg par jour chez des patients ayant un risque élevé de cancer de la prostate (incluant des hommes de 50 à 75 ans avec un taux de PSA compris entre 2,5 et 10 ng/ml et une biopsie de la prostate négative 6 mois avant l'inclusion dans l'étude). Les résultats de l'étude ont montré une incidence plus élevée de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8-10 chez les hommes traités par dutastéride (n = 29, 0,9 %) en comparaison à ceux prenant un placebo (n = 19, 0,6 %). La relation entre le dutastéride et les cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8-10 n'est pas clairement établie. En conséquence, les hommes traités par AVODART doivent faire l'objet d'une évaluation régulière concernant le cancer de la prostate (voir rubrique 5.1).

Antigène spécifique de la prostate (PSA)

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

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

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

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

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

Evènements indésirables cardiovasculaires

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

Cancer du sein

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

Capsules endommagées

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

Insuffisance hépatique

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

Changements de l'humeur et dépression

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

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

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

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dutastéride

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

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

L'association au long cours du dutastéride avec des médicaments inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (par exemple ritonavir, indinavir, néfazodone, itraconazole, kétoconazole administrés par voie orale) peut augmenter les concentrations sériques du dutastéride.

Une inhibition plus importante de la 5-alpha-réductase suite à une augmentation de l'exposition au dutastéride est peu probable.

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

L'administration de 12 g de cholestyramine 1 heure après une dose unique de 5 mg de dutastéride n'a pas modifié la pharmacocinétique du dutastéride.

Effets du dutastéride sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

AVODART est contre-indiqué chez la femme.

Grossesse

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

De faibles quantités de dutastéride ont été retrouvées dans le sperme des sujets recevant une dose de 0,5 mg par jour d'AVODART.

On ne sait pas si un fœtus mâle est affecté lorsque sa mère est exposée au dutastéride contenu dans le sperme d'un patient traité (le risque étant plus grand pendant les 16 premières semaines de grossesse).

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Etant donné les propriétés pharmacodynamiques du dutastéride, le traitement par le dutastéride n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

AVODART en monothérapie

Environ 19 % des 2167 patients, qui ont reçu du dutastéride dans les essais contrôlés de phase III versus placebo sur 2 ans, ont développé des effets indésirables durant la première année de traitement. La majorité des effets étaient légers à modérés et concernaient le système reproducteur. Aucune modification du profil de tolérance n'est apparue au cours de l'extension en ouvert sur 2 ans supplémentaires des études cliniques. Le tableau suivant décrit les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques contrôlés et après commercialisation.

Les effets indésirables listés, rapportés au cours des essais cliniques ont été jugés par les investigateurs comme étant liés au traitement (avec une incidence supérieure ou égale à 1 %), avec une incidence plus élevée chez les patients traités par dutastéride que chez les patients sous placebo pendant la première année de traitement. L'incidence des effets indésirables rapportés après commercialisation n’est pas connue car elle correspond à un taux estimé issu des notifications spontanées plutôt qu'à une incidence réelle.

Très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 et 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000 et 1/100) ; rare (? 1/10 000 et 1/1 000) ; Très rare (1/10 000) ; Indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Système organe	Effet indésirable	Incidence de l'effet indésirable rapporté au cours des essais cliniques	
		Incidence pendant la première année de traitement (n= 2167)	**Incidence pendant la deuxième année de traitement (n= 1744)**
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance*	6,0 %	1,7 %
	Modification (diminution) de la libido*	3,7 %	0,6 %
	Troubles de l'éjaculation* ^	1,8 %	0,5 %
	Affections du sein?	1,3 %	1,3 %
		Incidence de l'effet indésirable rapporté après commercialisation	
Affections du système immunitaire	Réactions allergiques incluant rash, prurit, urticaire, œdèmes localisés et angio-œdème	Indéterminée	
Affections psychiatriques	Dépression	Indéterminée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie (principalement une perte des poils), hypertrichose	Peu fréquent	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur et gonflement testiculaire	Indéterminée	

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

^ incluant une diminution du volume de sperme.

? incluant tension mammaire et gonflement mammaire.

AVODART en association avec l'alpha-bloquant tamsulosine

Les données issues de l'étude CombAT sur 4 ans, comparant le dutastéride 0,5 mg seul (n=1 623), la tamsulosine 0,4 mg seule (n=1 611) administrés une fois par jour et en association (n=1610) ont montré que l'incidence des effets indésirables liés au traitement, selon l'investigateur, pendant la première, la deuxième, la troisième et la quatrième année de traitement était respectivement de 22 %, 6 %, 4 % et 2 % pour l'association dutastéride/tamsulosine, 15 %, 6 %, 3 % et 2 % pour le dutastéride en monothérapie et 13 %, 5 %, 2 % et 2 % pour la tamsulosine en monothérapie. L'incidence plus élevée des effets indésirables dans le groupe association durant la première année de traitement était due à une incidence plus élevée des affections des organes de reproduction, plus particulièrement des troubles de l'éjaculation.

Les effets indésirables suivants liés au traitement (selon l'investigateur) ont été rapportés avec une incidence supérieure ou égale à 1 % pendant la première année de traitement de l'étude CombAT. L'incidence des effets indésirables durant les quatre années de traitement est

présentée dans le tableau ci-dessous :

Système classe organe	Effet indésirable	Incidence pendant la période de traitement			
		Année 1	**Année 2**	**Année 3**	**Année 4**
	- Association[a] (n)	(n=1610)	(n=1428)	(n=1283)	(n=1200)
	- Dutastéride	(n=1623)	(n=1464)	(n=1325)	(n=1200)
	- Tamsulosine	(n=1611)	(n=1468)	(n=1281)	(n=1112)
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses				
	- Association[a]	1,4%	0,1%	0,1%	0,2%
	- Dutastéride	0,7%	0,1%	0,1%	0,1%
	- Tamsulosine	1,3%	0,4%	0,1%	0%
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque (terme composite[b])				
	- Association[a]	0,2%	0,4%	0,2%	0,2%
	- Dutastéride	0,1%	0,1%	0,1%	0%
	- Tamsulosine	0,1%	0,1%	0,4%	0,2%
Affections des organes de reproduction et du sein	Impuissance[c]				
	- Association[a]	6,3%	1,8%	0,9%	0,4%
	- Dutastéride	5,1%	1,6%	0,6%	0,3%
	- Tamsulosine	3,3%	1,0%	0,6%	1,1%
	Modification (diminution) de la libido[c]				
	- Association[a]	5,3%	0,8%	0,2%	0%
	- Dutastéride	3,8%	1,0%	0,2%	0%
	- Tamsulosine	2,5%	0,7%	0,2%	0,1%
	Troubles de l'éjaculation[c] ^				
	- Association[a]	9,0%	1,0%	0,5%	0,1%
	- Dutastéride	1,5%	0,5%	0,2%	0,3%
	- Tamsulosine	2,7%	0,5%	0,2%	0,3%
	Affections du sein[d]				
	- Association[a]	2,1%	0,8%	0,9%	0,6%
	- Dutastéride	1,7%	1,2%	0,5%	0,7%
	- Tamsulosine	0,8%	0,4%	0,2%	0%

[a] Association = dutastéride 0,5 mg une fois par jour et tamsulosine 0,4 mg une fois par jour.
[b] Le terme composite de l'insuffisance cardiaque comprend l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance ventriculaire gauche, l'insuffisance cardiaque aiguë, le choc cardiogénique, l'insuffisance ventriculaire gauche aiguë, l'insuffisance ventriculaire droite, l'insuffisance ventriculaire droite aiguë, l'insuffisance ventriculaire, l'insuffisance cardio-pulmonaire et la cardiomyopathie congestive.

c Ces évènements indésirables sexuels sont associés au traitement par le dutastéride (incluant la monothérapie et l'association à la tamsulosine). Ces évènements indésirables peuvent persister après l'arrêt du traitement. Le rôle du dutastéride dans cette persistance est inconnu.

d Incluant tension mammaire et gonflement mammaire.

^ Incluant une diminution du volume de sperme.

Autres données

Une incidence plus élevée des cancers de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10 a été observée dans l'étude REDUCE chez les hommes traités par dutastéride en comparaison à ceux sous placebo (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il n'a pas été établi si l'effet du dutastéride sur la réduction du volume de la prostate ou si des facteurs liés à l'étude, ont eu un impact sur les résultats de cette étude.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS DE LA 5-ALPHA -TESTOSTERONE REDUCTASE, code ATC : G04CB02

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

AVODART en monothérapie

Effets sur DHT/Testostérone

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

Chez les patients atteints d'HBP traités par le dutastéride à 0,5 mg/jour, la réduction médiane des concentrations sériques de DHT est de 94 % à 1 an et de 93 % à 2 ans, et l'augmentation médiane des concentrations sériques de testostérone est de 19 % à 1 et 2 ans.

Effets sur le volume prostatique

Une réduction significative du volume prostatique a été décelée dès 1 mois après la mise en route du traitement et cette réduction s'est poursuivie jusqu'au 24ème mois (p0,001). AVODART a entraîné une réduction moyenne du volume prostatique total de 23,6 % au 12ème mois (d'une valeur de base de 54,9 ml à 42,1 ml), comparé à une réduction moyenne de 0,5 % dans le groupe placebo (de 54,0 ml à 53,7 ml).

Des réductions significatives (p0,001) du volume de la zone transitionnelle prostatique se sont produites dès le premier mois et jusqu'au 24ème mois avec une réduction moyenne de volume de la zone transitionnelle prostatique de 17,8 % dans le groupe AVODART (de 26,8 ml en valeur de base à 21,4 ml), comparé à une augmentation moyenne de 7,9 % dans le groupe placebo (de 26,8 ml à 27,5 ml) au 12ème mois. La réduction du volume prostatique observée pendant le traitement en double aveugle sur les 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

La réduction du volume prostatique s'accompagne de l'amélioration des symptômes et de la réduction du risque de rétention aiguë d'urine et de la chirurgie en rapport avec l'HBP.

Efficacité et sécurité clinique

Le traitement par AVODART 0,5 mg/jour ou par placebo a été évalué chez 4325 sujets masculins avec des symptômes d'HBP modérés à sévères qui avaient des prostates ? 30 ml et un taux sérique de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans 3 principales études multicentriques internationales d'efficacité menées sur 2 ans en double aveugle et contrôlées *versus* placebo. Les études ont été poursuivies en ouvert jusqu'à 4 ans, tous les patients ont été mis sous dutastéride à la même dose de 0,5 mg.

Trente sept pour cent des patients initialement randomisés dans le groupe placebo, et 40 % des patients randomisés dans le groupe dutastéride sont restés dans l'étude à 4 ans. La majorité (71 %) des 2 340 patients de l'extension en ouvert a poursuivi le traitement pendant les 2 années supplémentaires.

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

L'AUA-SI est un questionnaire de sept items sur les symptômes liés à l'HBP dont le score maximal est de 35.

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

Q_{max} (débit urinaire maximum)

La valeur de base moyennne du Q_{max} lors des études était d'environ 10 ml/sec (Q_{max} normal ? 15 ml/sec). Après 1 et 2 ans de traitement, le débit urinaire dans le groupe placebo avait augmenté respectivement de 0,8 ml/sec et 0,9 ml/sec, et respectivement de 1,7 ml/sec et 2,0 ml/sec dans le groupe AVODART. La différence était statistiquement significative entre les 2

groupes du 1er au 24ème mois. L'augmentation du débit urinaire maximum observée lors du traitement en double aveugle des 2 premières années s'est maintenue pendant l'extension en ouvert des études sur 2 années supplémentaires.

Rétention aiguë d'urine et intervention chirurgicale

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

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

Distribution des cheveux

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

Fonction thyroïdienne

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

Cancer du sein

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

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

utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase était de 1,08 ; IC 95 % : 0,62-1,87.

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

Effets sur la fertilité masculine

Les effets du dutastéride à la posologie de 0,5 mg/jour sur les caractéristiques du sperme ont été évalués chez des volontaires sains âgés de 18 à 52 ans (n = 27 sous dutastéride, n = 23 sous placebo) pendant 52 semaines de traitement et 24 semaines de suivi après l'arrêt du traitement.

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

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

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

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

AVODART en association avec l'alpha-bloquant tamsulosine

Les traitements par AVODART 0,5 mg/j (n=1 623), tamsulosine 0,4 mg/j (n=1 611) ou l'association AVODART 0,5 mg et tamsulosine 0,4 mg (n=1 610) ont été évalués chez des hommes ayant des symptômes d'HBP modérés à sévères, avec un volume prostatique ? 30 ml et un taux de PSA compris entre 1,5 et 10 ng/ml dans une étude multicentrique, internationale, randomisée en double aveugle en groupes parallèles (l'étude CombAT). Environ 53% des sujets avaient déjà été traités par un inhibiteur de la 5-alpha réductase ou par un alpha-bloquant. Le critère principal d'efficacité pendant les deux premières années de traitement était la modification du score international des symptômes de la prostate (IPSS). L'IPSS est un score basé sur 8 items issus du questionnaire AUA-SI avec une question supplémentaire sur la qualité de vie. Les critères secondaires d'efficacité pendant les deux premières années de traitement comprenaient le débit urinaire maximum (Qmax) et le volume prostatique.

Le score d'IPSS était significatif au troisième mois avec l'association en comparaison à AVODART seul et au 9ème mois en comparaison à la tamsulosine.

A partir du 6ème mois, la valeur du Q_{max} était significative avec l'association en comparaison à AVODART et à la tamsulosine.

Le critère principal d'efficacité à 4 ans de traitement était le délai de survenue d'un premier épisode de rétention aiguë d'urine (RAU) ou d'une chirurgie liée à l'HBP. Après 4 ans de traitement, l'association a significativement réduit le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP (65,8 % de réduction du risque p0,001 ; IC 95 % [54,7 % - 74,1 %]) par rapport à la tamsulosine en monothérapie.

A 4 ans, l'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP était de 4,2 % pour l'association et de 11,9 % pour la tamsulosine (p0,001). L'association a diminué le risque de RAU ou de chirurgie liée à l'HBP de 19,6 % (p=0,18 ; IC 95 % [-10,9 % - 41,7 %]) en comparaison à AVODART en monothérapie.L'incidence de la RAU ou de la chirurgie liée à l'HBP à 4 ans était de 4,2 % pour l'association et de 5,2 % pour AVODART.

Les critères secondaires d'efficacité après 4 ans de traitement comprenaient le délai de progression clinique (Critère composite incluant : détérioration de l'IPSS ≥ 4 points, survenue de RAU liée à l'HBP, incontinence, infection urinaire, et insuffisance rénale), le changement du score international des symptômes de la prostate (IPSS), le débit urinaire maximum (Q_{max}) et le volume prostatique.

Les résultats du traitement à quatre ans sont présentés ci-dessous :

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

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

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

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

a. Significativité de l'association (p0,001) vs tamsulosine à 48 mois

[b]. Significativité de l'association (p0,001) vs AVODART à 48 mois

Evènements indésirables cardiovasculaires

Dans une étude (Etude CombAT), d'une durée de 4 ans réalisée dans l'HBP avec AVODART en association à la tamsulosine chez 4844 hommes, l'incidence du critère composite « insuffisance cardiaque » dans le groupe traité par l'association (14/1610, 0,9 %) était plus élevée que dans les groupes recevant du dutastéride, (4/1623, 0,2 %) ou de la tamsulosine, (10/1611, 0,6 %) en monothérapie.

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

Une analyse réalisée a posteriori de cette étude a montré une incidence plus élevée du critère composite « insuffisance cardiaque » chez les sujets recevant AVODART en association avec un alpha bloquant (12 / 1152, 1,0 %), que chez les sujets recevant AVODART (18 / 2953, 0,6 %), ou un alpha-bloquant (1 / 1399, 0,1 %), ou un placebo (15 / 2727, 0,6 %) en monothérapie (voir rubrique 4.4).

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

Cancer de la prostate et tumeurs de haut grade

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

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

Après une année et deux années de traitement, le nombre de sujets avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était identique dans le groupe AVODART (n=17, 0,5 %) et le groupe placebo (n=18, 0,5 %). Après trois et quatre années de traitement, le nombre de sujets avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 diagnostiqués était plus élevé dans le groupe AVODART (n=12, 0,5 %) que dans le groupe placebo (n=1, 0,1 %) (p=0,0035). Chez les hommes à risque de cancer de la prostate, aucune donnée n'est disponible sur l'effet d'AVODART au-delà de 4 ans de traitement.

Le pourcentage de sujets diagnostiqués avec des cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 était cohérent entre les différentes périodes de l'étude (années 1-2 et années 3-4) dans le

groupe AVODART (0,5 % à chaque période). Dans le groupe placebo, le pourcentage de sujets présentant un cancer de Gleason 8 à 10 était plus faible à 3 et 4 ans qu'après une et deux années de traitement (0,1% versus 0,5 %, respectivement) (voir rubrique 4.4). Il n'y a eu aucune différence dans l'incidence des cancers avec un score de Gleason de 7 à 10 (p=0,81). Le suivi additionnel de 2 ans de l'étude REDUCE n'a pas identifié de nouveaux cas de cancer de la prostate avec un score de Gleason de 8 à 10.

Dans une étude sur 4 ans réalisée dans l'HBP (l'étude CombAT), sans biopsie initialement prévue par le protocole et où tous les diagnostics de cancers de la prostate ont été établis sur des biopsies « pour cause », les taux de cancers avec un score de Gleason de 8 à 10 étaient de 0,5 % (n=8) avec AVODART, 0,7 % (n=11) avec la tamsulosine et 0,3 % (n=5) avec l'association. Quatre études de population épidémiologiques différentes (2 d'entre elles étaient basées sur une population totale de 174 895, une sur une population de 13 892 et une sur une population de 38 058) ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la 5-alpha-réductase n'est associée ni à la survenue d'un cancer de la prostate de haut grade, ni à celle de la mortalité liée à un cancer de la prostate ou de la mortalité globale.

La relation entre AVODART et un cancer de la prostate de haut grade n'est pas clairement établie.

Effets sur la fonction sexuelle

Les effets de l'association fixe dutastéride-tamsulosine sur la fonction sexuelle ont été évalués dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez des hommes sexuellement actifs atteints d'HBP (n= 243 dans le groupe dutastéride-tamsulosine, n = 246 dans le groupe placebo). Une réduction statistiquement significative (p 0,001) plus importante (aggravation) du score du questionnaire sur la santé sexuelle des hommes (« Men Health Sexual Questionnaire » : MSHQ) a été observée à 12 mois dans le groupe recevant l'association. La réduction était principalement liée à une aggravation de l'éjaculation et des domaines de satisfaction globale plutôt qu'aux troubles de l'érection.

Ces effets n'ont pas affecté la perception des participants vis-à-vis de l'association, qui a été notée avec une plus grande satisfaction statistiquement significative tout au long de l'étude par rapport au placebo (p 0,05). Dans cette étude, les effets indésirables sexuels sont survenus au cours des 12 mois de traitement et environ la moitié d'entre eux se sont résolus dans les 6 mois après le traitement.

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

3 mois.

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

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

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

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du dutastéride n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique. Comme le dutastéride est principalement éliminé par métabolisme, une augmentation des concentrations plasmatiques du dutastéride et un allongement de la demi-vie sont attendus chez les insuffisants

hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

Le dutastéride a été retrouvé dans le sang de rats femelles après accouplement avec des mâles traités.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Mono - et diglycérides d'acides caprylique / caprique, butylhydroxytoluène (E321).

Enveloppe de la capsule :

Gélatine, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), triglycérides à chaînes moyennes, lécithine (peut contenir de l’huile de soja).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +30ºC.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 10, 30, 50, 60 ou 90 capsules molles sous plaquettes opaques (PVC/PVDC/Aluminium) contenant chacune 10 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

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

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23, RUE FRANCOIS JACOB

92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 361 825 5 4 : 30 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC).
- 34009 394 828 3 5 : 90 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I