

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUODART 0.5 mg/0.4 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Dutasterid	0.5 mg
Tamsulosin hidroklorür	0.4 mg (0.367 mg tamsulosine eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

FD&C Yellow 6 (E110)	0.1 mg/100 mg kapsül
Potasyum klorür	<0.8 mg/100 mg kapsül
Propilen glikol	<0.001 mg
Gliserol	66.32 mg
Potasyum hidroksit	y.m.
Lesitin	y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

DUODART, tamsulosin hidroklorür pelletleri ve bir dutasterid yumuşak jelatin kapsül içeren, kahverengi gövdeli ve üzerinde siyah mürekkep ile GS 7CZ yazılı turuncu kapağı bulunan, oblong, sert kabuklu kapsüldür.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik Endikasyonlar

DUODART, orta şiddette ila şiddetli iyi huylu prostat hiperplazisini (BPH) tedavi eder.

DUODART, orta şiddette ve şiddetli BPH semptomları bulunan hastalarda akut üriner retansiyon (AUR) ve cerrahi riskini azaltır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Erişkinler (yaşlılar dahil):

Önerilen DUODART dozu günde bir kez 0.5 mg dutasterid /0.4 mg tamsulosin hidroklorür kapsüldür.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

DUODART kapsül, her gün aynı öğünden yaklaşık 30 dakika sonra alınmalıdır.

**Uygulama şekli:**

Ağızdan kullanım içindir.

Kapsüller çiğnenmemeli veya açılmamalı ve bütün olarak yutulmalıdır. Sert kabuklu kapsül içerisinde bulunan dutasterid kapsül içeriğindeki maddelerle temas, orofaringeal mukozada iritasyona neden olabilir.

Uygun olması halinde, DUODART tedaviyi kolaylaştırmak için mevcut çift yönlü tedavide bir arada bulunan dutasterid ve tamsulosin hidroklorürün yerine kullanılabilir.

Klinik olarak uygun olması halinde, dutasterid veya tamsulosin hidroklorür monoterapisinden DUODART'a doğrudan geçiş kabul edilebilmektedir.

**Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğinin dutasterid-tamsulosin farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliğinin dutasterid-tamsulosin farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmediğinden hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda DUODART kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

**Pediyatrik popülasyon:**

DUODART'ın çocuk ve adolesanlarda kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

**Geriatrik popülasyon**

Yaşlılarda dozun ayarlanması gerekli değildir.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

DUODART'ın:

- Kadınlar, çocuklar ve adolesanlar (bkz. bölüm 4.6 ),
- Dutasterid, diğer 5-alfa redüktaz inhibitörleri, tamsulosin (tamsulosine bağlı anjiyoödem dahil), soya, yer fıstığı veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar,
- Ortostatik hipotansiyon öyküsü bulunan hastalar,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar,
- Gebelerde kullanımı kontrendikedir.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

DUODART, artan potansiyel advers olaylar riskine bağlı (kalp yetmezliği dahil) yarar-risk değerlendirmesi dikkatli şekilde yapıldıktan ve monoterapiler dahil alternatif tedavi seçenekleri değerlendirildikten sonra reçete edilmelidir.

Tamsulosin hidroklorürün güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol) ya da daha az oranda güçlü CYP2D6 inhibitörleri (örn. paroksetin) ile birlikte kullanımı tamsulosin konsantrasyonunu artabilir (bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu nedenle tamsulosin hidroklorürün güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda kullanılmaması ve orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (örn. eritromisin), güçlü veya orta dereceli CYP2D6 inhibitörleri, her bir CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörlerinin kombinasyonu

kullanan hastalarda ya da zayıf CYP2D6 metabolizörü olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

#### Kalp yetmezliği

4 yıllık iki klinik çalışmada, kalp yetmezliği insidansı (bildirilen olayların birleşik bir terimi, öncelikle kalp yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği) dutasterid ve bir alfa blokör kombinasyonunu alan gönüllüler arasında, bu kombinasyonu almayan gönüllülere oranla daha büyük olmuştur. Bu iki çalışmada, kalp yetmezliğinin insidansı düşük ( $\leq 1\%$ ) ve çalışmalar arasında değişken olmuştur (bkz. bölüm 5.1).

#### Prostat Spesifik Antijen (PSA) ve prostat kanseri teşhisi üzerindeki etkileri

DUODART tedavisine başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak, prostat kanseri değerlendirmelerinin yanında dijital rektal muayene yapılmalıdır.

Prostat spesifik antijenin (PSA) serum konsantrasyonu, prostat kanserinin teşhis edilmesi için yapılan taramanın önemli bir unsurudur. DUODART ortalama serum PSA seviyelerinde, tedaviden altı ay sonra yaklaşık % 50'lik bir düşüşe neden olur.

DUODART alan hastalarda, DUODART tedavisinden altı ay sonra yeni bir PSA başlangıç düzeyi saptanmalıdır. Daha sonrasında da düzenli olarak PSA değerlerinin takip edilmesi tavsiye edilir. DUODART kullanırken en düşük PSA seviyesine göre kesinleşmiş herhangi bir artış, prostat kanserinin (özellikle yüksek derecedeki kanser) varlığına veya DUODART tedavisinin uyumsuzluğuna işaret edebilir ve eğer bu değerler, 5-alfa redüktaz inhibitörü almayan erkekler için normal olsa dahi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bkz: Klinik çalışmalar). Dutasterid kullanan bir hastada PSA değeri yorumlanırken, daha önceki ölçümlerde elde edilen PSA değerleri ile karşılaştırma yapılarak yorumlanmalıdır.

DUODART tedavisi, yeni bir başlangıç düzeyi saptandıktan sonra prostat kanserinin teşhisinde yardımcı bir araç olan PSA'nın kullanımını engellemez (bkz: Klinik çalışmalar).

Toplam serum PSA seviyeleri, tedavi kesildikten sonraki 6 ay içinde başlangıç değerlerine geri döner.

Serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranı DUODART etkisi altında dahi sabit kalır. Doktorlar DUODART tedavisindeki erkeklerde prostat kanserinin teşhisine yardımcı olması için serbest PSA yüzdesini seçtikleri takdirde, bunun değerinde herhangi bir ayarlama yapmak gerekmez.

#### Prostat kanseri ve yüksek dereceli tümörler

Yüksek prostat kanseri riskli erkeklerde yapılan bir klinik çalışmanın sonuçları (REDUCE çalışması), dutasteridle tedavi edilen erkeklerde, plaseboyla tedavi edilenlere göre Gleason skoru 8 – 10 olan prostat kanseri insidansı daha yüksek bulunmuştur. Dutasterid ile yüksek dereceli prostat kanseri arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır. 5 alfa redüktaz inhibitörleri yüksek gleason skorlu prostat kanser gelişim riskini arttırabilir. DUODART kullanan erkekler, PSA testi dahil olmak üzere, düzenli aralıklarla prostat kanseri riski için değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 5.1).

#### Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dak) bulunan hastalarda bir çalışma yapılmadığından bu hasta grubunun tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

### Diğer üriner sistem hastalıklarının değerlendirilmesi

BPH'nin alt üriner sistem semptomları prostat kanseri gibi diğer üriner sistem hastalıklarının belirtileri olabilir. Hastalar dutasterid ile tedaviye başlamadan önce ve periyodik olarak tedavi süresince prostat kanseri veya diğer üriner sistem hastalıkları açısından kontrol edilmelidir. Geniş rezidüel üriner hacime sahip ve/veya üriner akışı aşırı derecede azalmış hastalar 5-alfa redüktaz inhibitör tedavisi için uygun olmayabilirler ve obstrüktif üropatiye karşı takip edilmeleri gerekir.

### Priapizm

Tamsulosin ender olarak (muhtemelen elli bin hastada 1'den az), diğer alfa1 antagonistleri gibi, priapizm (cinsel ilişkiden bağımsız, ısrarlı ve ağrılı ereksiyon hali) ile ilişkili bulunmuştur. Bu tablo gereğince tedavi edilmediği takdirde kalıcı empotansa yol açabileceği için, hastalara durumun ciddiyeti anlatılmalıdır.

### Kan nakli

Dutasterid ile tedavi gören erkekler, tedavilerinin sona ermesinden en az 6 ay sonrasına kadar kan vermemelidirler. Bu 6 aylık erteleme süresinin amacı kan nakline bağlı olarak hamile bir kadının dutasteride maruziyetini önlemektir.

### Sulfa alerjisi

Eğer bir hasta ağır ya da yaşamı tehdit edici sulfa alerjisi olduğunu belirtirse, DUODART uygulanırken dikkatli olunması gerekir.

### Ortostatik hipotansiyon

Diğer alfa blokörlerinde olduğu gibi tamsulosin tedavisi sırasında kan basıncında bir düşüş meydana gelebilir ve bunun sonucunda seyrek olarak senkop gelişebilir. DUODART ile tedaviye başlanan hastalar, semptomlar geçene kadar ortostatik hipotansiyonun (baş dönmesi, güçsüzlük) ilk belirtilerinde oturmaları veya uzanmaları konusunda uyarılmalıdır.

### İntraoperatif Floppy Iris Sendromu

Tamsulosin tedavisi görmüş veya görmekte olan bazı hastalarda katarakt cerrahisi sırasında İntraoperatif Floppy Iris Sendromu (IFIS, küçük gözbebeği sendromunun bir tipi) gözlenmiştir. IFIS, operasyon sırasında veya sonrasında göz komplikasyonları riskinde artışa sebep olabilir. Bu nedenle katarakt cerrahisi planlanan hastalarda DUODART ile tedaviye başlanması önerilmemektedir.

Preoperatif değerlendirme sırasında, katarakt cerrahları ve oftalmoloji hekimleri, cerrahi sırasında IFIS tedavisi için gerekli önlemlerin alınabilmesi açısından katarakt cerrahisi planlanan hastanın halihazırda veya daha önce DUODART tedavisi görüp görmediği konusunu araştırmalıdır.

Katarakt cerrahisinden 1-2 hafta önce tamsulosin tedavisinin kesilmesi bir önlem olarak yararlı olmakla birlikte katarakt cerrahisinden önce tedavinin kesilme süresi ve bunun yararı tam olarak gösterilmemiştir.

### Sızan kapsüller

Dutasterid deri yoluyla emildiğinden kadınlar, çocuklar ve adolesanlar sızıntı yapan kapsüllerle temastan kaçınmalıdır (bkz. bölüm 4.6). Sızıntı yapan kapsüllere temas olması halinde, temas eden bölge derhal su ve sabunla yıkanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

DUODART karaciğer hastalığı bulunan kişilerde incelenmemiştir. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda DUODART uygulamasını sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Meme neoplazisi

Dutasterid kullanan erkekler ile yapılan klinik çalışmalarda (bkz. Bölüm 5.2, “Klinik Çalışmalar”) ve pazarlama sonrası süreçte meme kanseri bildirilmiştir. Doktorlar, hastalarını memede kitle oluşması ve meme başında akıntı olması gibi meme dokularında herhangi bir değişiklik olması durumunda hızla bilgi vermeleri konusunda hastalarını bilgilendirmelidir. Dutasteridin uzun süreli kullanımı ve erkeklerde meme kanseri görülmesi arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Yardımcı maddeler

DUODART, FD&C Yellow 6 (E110) içermektedir, bu nedenle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

DUODART, her 100 mg kapsül 0.8 mg'dan az potasyum içerir; yani esasında “potasyum içermez”.

DUODART, ihmal edilebilir miktarda propilen glikol ve gliserol ihtiva etmektedir; bu yardımcı maddelere bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

DUODART için ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki ifadeler bireysel olarak bu maddelere ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

*Dutasterid*

Dutasterid ile tedavi sırasında serum PSA düzeylerinde düşüşe ilişkin bilgi ve prostat kanseri tespitine yönelik kılavuz için lütfen bölüm 4.4'e bakınız.

*Diğer ilaçların dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkileri*

*CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte kullanım:*

Dutasterid temelde metabolizma aracılığıyla elimine edilmektedir. *In vitro* çalışmalar bu metabolizmanın CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından katalize edildiğini göstermektedir. Potent CYP3A4 inhibitörleri ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Bununla birlikte bir popülasyon farmakokinetiği çalışmasında dutasterid serum konsantrasyonları, eşzamanlı olarak verapamil veya diltiazem (orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri ve P-glikoprotein inhibitörleri) uygulanan hastaların küçük bir bölümünde diğer hastalara kıyasla sırasıyla ortalama 1.6 ila 1.8 kat daha yüksek olarak saptanmıştır.

Dutasterid ile CYP3A4 enziminin potent inhibitörü olan ilaçların (örn, oral yolla uygulanan ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol) uzun süreli kombinasyonu serum dutasterid konsantrasyonlarını artırabilir. 5-alfa redüktazın artan dutasterid maruziyetinde daha fazla inhibisyonu mümkün değildir. Bununla birlikte yan etkiler gözlemlendiği takdirde dutasterid dozlaşma sıklığının düşürülmesi düşünülebilir. Enzim inhibisyonu durumunda uzun yarılanma ömrünün daha da uzayabildiği ve yeni bir kararlı duruma erişilmeden önce 6 aydan uzun eşzamanlı tedavi gerekebildiği göz önünde bulundurulmalıdır.

12 g kolestiraminin tek doz 5 mg dutasterid'den bir saat önce uygulanması dutasterid farmakokinetiğini etkilememiştir.

#### *Dutasterid'in diğer ilaçların farmakokinetiği üzerindeki etkileri*

Sağlıklı erkeklerde yapılan iki haftalık küçük ölçekli bir çalışmada (N=24) dutasteridin (günde 0.5 mg) tamsulosin veya terazosin farmakokinetiğinde bir etkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca farmakodinamik etkileşim gözlenmemiştir.

Dutasterid varfarin veya digoksin farmakokinetiğinde bir etkiye sahip değildir. Bu durum dutasterid'in CYP2C9 veya taşıyıcı p-glikoproteini inhibe etmediği/indüklediğini göstermektedir. *In vitro* etkileşim çalışmaları dutasterid'in CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP3A4 enzimlerini inhibe etmediğini göstermiştir.

#### *Tamsulosin*

Tamsulosin hidroklorür anestetik maddeler, diğer alfa-1 adrenerjik blokörleri ve kalsiyum kanal blokörleri gibi kan basıncını düşüren ilaçlar ile birlikte uygulandığında hipotansif etkilerde teorik bir artış riski mevcuttur. Dutasterid-tamsulosin ve diğer alfa-1 adrenerjik blokerler (alfuzosin, silodosin gibi) kombinasyon halinde kullanılmamalıdır. Tamsulosin, diğer alfa adrenerjik blokerlerde olduğu gibi PDE5 inhibitörleri (örn. sildenafil, tadalafil, vardenafil) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Alfa adrenerjik blokerler ve PDE5 inhibitörlerinin her ikisi birden vazodilatatör ajanlardır ve kan basıncını düşürebilirler. Bu iki ilaç sınıfının birlikte kullanılması, potansiyel olarak semptomatik hipotansiyona neden olabilir.

Eşzamanlı olarak tamsulosin hidroklorür (0.4 mg) ve simetidin (altı gün süreyle altı saatte bir 400 mg) uygulanması, tamsulosin hidroklorür klerensinde bir düşüşe (%26) ve EAA değerinde bir artışa (%44) neden olmuştur. Dutasterid-tamsulosin ile simetidin kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunması gereklidir.

Tamsulosin hidroklorür ile varfarin arasında kesin bir ilaç-ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Sınırlı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardaki bulgular kesin sonuçlar vermemektedir. Eşzamanlı olarak varfarin ve tamsulosin hidroklorür uygulamasında dikkatli olunması gereklidir.

Tamsulosin hidroklorür ve ketokozanolün (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) birlikte uygulanması,  $C_{maks}$ 'ta ve tamsulosin hidroklorürün EAA'sında sırasıyla 2.2 ve 2.8 faktörlük bir artışla sonuçlanmıştır. Tamsulosin hidroklorür ve paroksetinin (güçlü bir CYP2D6 inhibitörü) birlikte uygulanması,  $C_{maks}$ 'ta ve tamsulosin hidroklorürün EAA'sında sırasıyla 1.3 ve 1.6 faktörlük bir artışla sonuçlanmıştır. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulama ile standart olarak oluşan metabolizörlerle kıyaslandığında zayıf CYP2D6 metabolizörlerine maruziyette benzer bir artış beklenmektedir. CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörlerinin tamsulosin hidroklorür ile beraber uygulanmasının etkileri klinik olarak değerlendirilmemiştir, yine de tamsulosin maruziyetinde önemli bir artış potansiyeli vardır (bkz. Uyarılar ve Önlemler).

Üç çalışmada, tamsulosin (yedi gün süreyle 0.4 mg dozunu takiben yedi gün süreyle 0.8 mg) ile eşzamanlı olarak atenolol, enalapril veya nifedipin üç ay süreyle uygulandığında herhangi bir etkileşim görülmemiştir; bu nedenle bu ilaçlar dutasterid-tamsulosin ile birlikte uygulandığında dozun ayarlanması gerekli değildir.

Eşzamanlı tamsulosin hidroklorür (iki gün süreyle 0.4 mg/gün ve bunu takiben beş ila sekiz gün süreyle 0.8 mg/gün) ve tek doz i.v. teofilin (5 mg/kg) uygulanımı teofilin farmakokinetiğinde bir değişikliğe neden olmamıştır; bu nedenle dozun ayarlanması gerekli değildir.

Eşzamanlı olarak tamsulosin hidroklorür (0.8 mg/gün) ve tek doz i.v. furosemid (20 mg) uygulanımı tamsulosin hidroklorür  $C_{maks}$  ve EAA değerinde %11 ila %12 düşüşe neden olmakla birlikte bu değişikliklerin klinik açıdan anlamlı olması beklenmemektedir ve doz ayarlanması gerekli değildir.

Eşzamanlı olarak güçlü veya orta düzeyde CYP2D6 veya CYP3A4 inhibitörleri uygulanımının tamsulosin farmakokinetiği üzerindeki etkisinin incelenmesi için bir çalışma yapılmamıştır (bkz. Farmakokinetik – Metabolizma). Güçlü CYP2D6 veya CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı sırasında, tamsulosin plazma düzeyinde olası bir artış gözlemlenebilir.

*In vitro* diazepam veya propranolol, triklormetiazid, klormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid ve simvastatin, insan plazmasında serbest tamsulosin fraksiyonunu değiştirmemektedir. Tamsulosin diazepam, propranolol, triklormetiazid ve klormadinon serbest fraksiyonlarını değiştirmemektedir.

Amitriptilin, salbutamol ve glibenklamid'i içeren karaciğer mikrozomal fraksiyonları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda (sitokrom P450 ile ilişkili ilaç metabolize edici enzim sistemlerini temsil etmektedir) hepatik metabolizma düzeyinde etkileşimler görülmemiştir. Bununla birlikte diklofenak, tamsulosin eliminasyon hızını artırabilir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'dir.

DUODART'ın kadınlarda kullanımı kontrendikedir. DUODART'ın hamilelik, laktasyon ve fertilité üzerindeki etkilerini araştırmak için herhangi bir çalışma yürütülmemiştir. Aşağıdaki açıklamalar, bireysel bileşenlerle yapılan çalışmalardan alınan mevcut verileri yansıtmaktadır (bkz. bölüm 5.3).

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü**

Dutasterid'in gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Dutasterid'in sağlıklı erkeklerde semen özelliklerini (sperm sayısında, semen hacminde ve sperm motilitesinde azalama) etkilediği bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Tamsulosin hidroklorürün sperm sayısı veya sperm fonksiyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

##### **Gebelik dönemi**

DUODART gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

Diğer 5-alfa redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi dutasterid testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü inhibe etmekte olup, bir erkek fetus taşıyan bir kadına uygulandığı takdirde

fetusta eksternal genital gelişimini inhibe edebilir (bkz. bölüm 4.4). Dutasterid 0.5 mg gün dozu uygulanan deneklerin semeninde küçük miktarlarda dutasterid tespit edilmiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalara göre, dutasterid ile tedavi gören bir hastanın semenine maruz kalan bir annedeki erkek fetusta advers etki (risk gebeliğin ilk 16 haftasında en yüksek düzeydedir) oluşup oluşmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte tüm 5 alfa redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi hastanın partneri gebeyse veya gebelik potansiyeli mevcutsa hastanın bir kondom kullanımı ile partnerinde maruziyeti önlemesi önerilmektedir. Gebe dişi sıçan ve tavşanlarda terapötik dozdan yüksek tamsulosin hidroklorür uygulananı fetal hasar kanıtı göstermemiştir. DUODART gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

### **Laktasyon dönemi**

Dutasterid veya tamsulosinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Dutasterid'in sağlıklı erkeklerde semen karakteristiklerini etkilediği bildirilmiştir (sperm sayısı, semen hacmi ve sperm motilitesinde azalma) (bkz. bölüm 5.1). Erkek fertilitesinde azalma olasılığı göz ardı edilemez.

Tamsulosin hidroklorürün sperm sayımı ve sperm fonksiyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

DUODART'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte hastalar DUODART kullanırken baş dönmesi gibi ortostatik hipotansiyon ile ilişkili semptomların meydana gelme olasılığına karşı bilgilendirilmelidir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

DUODART ile terapötik klinik çalışma yapılmamış olmakla birlikte DUODART ile eşzamanlı uygulanan dutasterid ve tamsulosin monoterapilerinin biyoeşdeğerliği gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.2). Burada sunulan veriler, kombinasyon veya monoterapi olarak dört yıllık sürede günde bir kez dutasterid 0.5 mg ve tamsulosin 0.4 mg dozlarının karşılaştırıldığı CombAT (Avodart ve Tamsulosin Kombinasyonu - Combination of Avodart and Tamsulosin) çalışmasının 4 yıllık analizinde birlikte dutasterid ve tamsulosin kombinasyon uygulananı ile ilişkilidir. Ayrıca bireysel olarak bu ilaçların (dutasterid ve tamsulosin) yan etki profiline ilişkin bilgiler sunulmaktadır.

Dört yıllık CombAT çalışmasından elde edilen veriler, araştırmacı tarafından ilaçla ilişkili olarak değerlendirilen herhangi bir yan etki insidansının tedavinin birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü yılında dutasterid + tamsulosin kombinasyonu için sırasıyla %22, %6, %4 ve %2 ve dutasterid monoterapisi için sırasıyla %15, %6, %3 ve %2 ve tamsulosin monoterapisi için sırasıyla %13, %5, %2 ve %2 olduğunu göstermiştir. Kombinasyon tedavisi grubunda tedavinin ilk yılındaki yüksek yan etki insidansı bu grupta özellikle ejakülasyon bozukluğu olmak üzere üreme bozuklukları insidansının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler araştırmacı tarafından ilaç ile ilişkili olarak değerlendirilmiş olup CombAT Çalışmasında tedavinin ilk yılında, BPH monoterapi klinik çalışmaları ve REDUCE çalışmalarında %1 veya daha yüksek insidans ile bildirilmiş olup; yan etkilerin insidansı Tablo1'de sunulmaktadır.



İlave olarak tamsulosine bağı istenmeyen etkiler ve sıklık kategorileri yayınlanmış verilerdeki bilgilere dayanmaktadır. İstenmeyen etkilerin sıklıkları kombinasyon tedavisi kullanıldığında artış gösterebilir.

Klinik çalışmalarda tespit edilen istenmeyen etkiler ve sıklıkları Tablo 1’de sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo1. İstenmeyen etkiler ve sıklıkları**

Sistem Organ Sınıfı	İstenmeyen etkiler	Dutasterid +tamsulosin <sup>a</sup>	Dutasterid	Tamsulosin <sup>c</sup>
Sinir sistemi hastalıkları	Senkop	-	-	Seyrek
	Sersemlik	Yaygın	-	Yaygın
	Baş ağrısı	-	-	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Kalp yetmezliği (karma terim <sup>1</sup> )	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan <sup>d</sup>	-
	Palpitasyon	-	-	Yaygın olmayan
Vasküler hastalıklar	Ortostatik hipotansiyon	-	-	Yaygın olmayan
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Rinit	-	-	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	Konstipasyon	-	-	Yaygın olmayan
	Diyare	-	-	Yaygın olmayan
	Bulantı	-	-	Yaygın olmayan
	Kusma	-	-	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Anjiyoödem	-	-	Seyrek
	Stevens-Johnson sendromu	-	-	Çok seyrek
	Ürtiker	-	-	Yaygın olmayan
	Döküntü	-	-	Yaygın olmayan
	Kaşıntı	-	-	Yaygın olmayan
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	Priapizm	-	-	Çok seyrek
	İmpotans	Yaygın	Yaygın <sup>b</sup>	-
	Değişen (azalan) libido	Yaygın	Yaygın <sup>b</sup>	-
	Ejakülasyon	Yaygın	Yaygın <sup>b</sup>	Yaygın

	bozuklukları			
	Meme hastalıkları <sup>2</sup>	Yaygın	Yaygın <sup>b</sup>	-
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	-	-	Yaygın olmayan

<sup>a</sup>. Dutasterid + tamsulosin: CombAT çalışmasından – yan etki sıklıkları çalışmanın 1. yılından 4. yılına kadar zaman ile azalmıştır.

<sup>b</sup>. Dutasterid: BPH monoterapi klinik çalışmalarından

<sup>c</sup>. Tamsulosin: Tamsulosinin AB çekirdek güvenlilik profilinden

<sup>d</sup>. REDUCE çalışması (bakınız bölüm 5.1)

<sup>1</sup>. Kalp yetmezliği karma terimi, konjestif kalp yetmezliği, kalp yetmezliği, sol ventrikül yetmezliği, akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, akut sol ventrikül yetmezliği, sağ ventrikül yetmezliği, akut sağ ventrikül yetmezliği, ventriküler yetmezlik, kardiyopulmoner yetmezlik, konjestif kardiyomiyopati den oluşmaktadır.

<sup>2</sup>. Meme hassasiyeti ve meme büyümesini içerir.

#### Diğer Veriler

REDUCE çalışması, plaseboya kıyasla, dutasterid ile tedavi edilen erkeklerde Gleason 8-10 prostat kanserlerinin daha yüksek bir insidansa sahip olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). Bu çalışmanın sonuçlarını etkileyenin dutasteridin prostat hacmini azaltmadaki etkisi mi yoksa çalışmayla ilgili faktörler mi olduğu belirlenmemiştir.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası kullanımda erkek meme kanseri yan etkisi bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

#### Pazarlama Sonrası Veriler

Pazarlama sonrası deneyimde bildirilen yan etkiler spontan pazarlama sonrası raporlardan tanımlandığından gerçek insidans bilinmemektedir.

#### Dutasterid:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Deride döküntü, kaşıntı, ürtiker, lokalize ödem ve anjiyoödem içeren alerjik reaksiyonlar

#### Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Depresyon

#### Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi (birincil olarak vücut kıllarının kaybı), hipertrikozis

#### Tamsulosin:

Pazarlama sonrası gözetim sırasında, katarakt cerrahisi sırasında görülen ve küçük göz bebeği sendromunun bir tipi olan İntraoperatif Floppy İris Sendromu (IFIS) raporları tamsulosin dahil alfa-1 blokör tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Ayrıca tamsulosin kullanımı ile ilişkili olarak atriyal fibrilasyon, aritmi, taşikardi, dispne, epistaksis, görüş bulanıklığı, görüş bozulması, eritema multiforme, ekzfoliyatif dermatit ve ağız kuruluğu bildirilmiştir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

DUODART doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir. Aşağıdaki ifadeler bireysel olarak bu maddelere ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

##### *Dutasterid*

Gönüllü çalışmalarında günlük tek doz dutasterid 40 mg/gün (terapötik dozun 80 katı) düzeyine kadar anlamlı güvenlilik endişesi olmaksızın 7 gün süreyle doz uygulanmıştır. Klinik çalışmalarda günlük 5 mg dozu, 6 aylık sürede 0.5 mg terapötik dozunda görülene ek yan etki olmaksızın deneklere uygulanmıştır. Dutasterid için spesifik antidot mevcut değildir ve bu nedenle doz aşımı şüphesinde semptomatik ve destekleyici tedavi uygun şekilde uygulanmalıdır.

##### *Tamsulosin*

5 mg tamsulosin hidroklorür ile akut doz aşımı bildirilmiştir. Akut hipotansiyon (sistolik kan basıncı 70 mm Hg), kusma ve diyare gözlenmiş ve sıvı replasmanı ile tedavi edilerek hasta aynı gün taburcu edilebilmiştir. Doz aşımından sonra akut hipotansiyon meydana gelmesi durumunda kardiyovasküler destek sağlanmalıdır. Hasta yatırılarak kan basıncı düzeltilebilir ve kalp hızı normale çekilebilir. Bu etki etmediği zaman volüm artırıcılar ve gerektiğinde vazopresörler kullanılabilir. Renal fonksiyon izlenmeli ve genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Tamsulosin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığında diyalizin yararlı olması mümkün değildir.

Emezis gibi önlemler emilimin engellenmesi için uygulanabilir. Yüksek miktarlar alındığında gastrik lavaj uygulanabilir ve aktif kömür ve sodyum sülfat gibi ozmotik laksatif maddeler uygulanabilir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Alfa adrenoreseptör antagonisti (tamsulosin); testosteron-5-alfa redüktaz inhibitörleri (dutasterid)

ATC kodu: G04CA52

#### *Etki mekanizması*

Dutasterid-tamsulosin iki ilacın kombinasyonudur: dutasterid dual 5-alfa redüktaz inhibitörü (5-ARI) ve tamsulosin hidroklorür  $\alpha_{1a}$  ve  $\alpha_{1d}$  adrenoreseptör antagonistidir. Bu ilaçlar semptomlarda ve idrar akışında hızlı düzelme sağlayarak akut üriner retansiyon (AUR) ve BPH ile ilişkili cerrahi ihtiyacı riskini azaltan tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahiptir.

Dutasterid testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülmesinden sorumlu tip 1 ve tip 2, 5 alfa-redüktaz izoenzimlerini inhibe etmektedir. DHT temelde prostat büyümesi ve BPH gelişiminden sorumlu bir androjendir. Tamsulosin stromal prostatik düz kas ve mesane

boynunda  $\alpha_{1a}$  ve  $\alpha_{1d}$  adrenerjik reseptörleri inhibe etmektedir. Prostattaki  $\alpha_1$ -reseptörlerin yaklaşık %75'i  $\alpha_{1a}$  alt-tipindedir.

#### *Dutasterid ve Tamsulosin Kombinasyonu*

Aşağıdaki ifadeler dutasterid ve tamsulosin kombinasyonuna ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Sabit doz kombinasyonu olarak DUODART farmakodinamiğinin dutasterid ve tamsulosinin ayrı bileşikler olarak birlikte uygulandığındaki farmakodinamiğinden farklı olması beklenemez.

Dutasterid 0.5 mg/gün (n = 1.623), tamsulosin 0.4 mg/gün (n = 1.611) veya birlikte dutasterid 0.5 mg + tamsulosin 0.4 mg (n = 1.610) uygulanımı  $\geq 30$  ml prostat ve 1.5 - 10 ng/mL aralığında PSA değeri bulunan orta ila şiddetli BPH semptomları görülen erkek deneklerde çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör, paralel gruplu 4 yıllık bir çalışmada değerlendirilmiştir. Deneklerin yaklaşık %53'ünde daha önce 5-alfa redüktaz inhibitörü veya alfa blokör tedavisi uygulanmıştır. Tedavinin ilk iki yılındaki etkinlik sonlanma noktaları Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)'deki değişimdi. IPSS yaşam kalitesine ilişkin bir ek soruyla birlikte AUA-SI'ya dayalı 8 maddeli bir ölçektir. 2 yıldaki ikinci etkinlik sonlanma noktaları maksimum idrar akışı hızı ( $Q_{maks}$ ) ve prostat hacmini içermiştir. Kombinasyon, IPSS için dutasteride kıyasla 3. aydan ve tamsulosine kıyasla 9. aydan itibaren değer elde etmiştir.  $Q_{maks}$  için kombinasyon, hem dutasteride hem de tamsulosine kıyasla 6. aydan itibaren değer elde etmiştir.

Dutasterid ve tamsulosin kombinasyonu her bir monoterapiye kıyasla semptomlarda daha üstün düzelmeye sağlamaktadır. İki yıllık tedaviden sonra kombinasyon tedavisi semptom skorlarında başlangıca göre istatistiksel açıdan anlamlı ayarlanmış bir ortalama düzelmeye (bazal durumdan -6.2 birim) göstermiştir.

Akış hızı ve BII'deki bu düzelmeler her iki monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisi için istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Total prostat hacmi ve geçiş zonu hacminde iki yıllık tedaviden sonra gözlenen düşüş tamsulosin monoterapisine kıyasla kombinasyon tedavisi için istatistiksel açıdan anlamlıdır.

4 yıllık tedavideki primer etkinlik sonlanma noktaları, ilk AUR veta BPH ile ilgili cerrahinin yapıldığı zamandır. 4 yıllık tedavi sonrasında kombinasyon tedavisi, AUR veya BPH ile ilgili cerrahi riskini (riskte %65.8 azalma  $p < 0.001$  [%95 GA %54.7 - %74.1]) tamsulosin monoterapisine kıyasla istatistiksel olarak ve anlamlı bir şekilde azaltmıştır. AUR veya BPH ile ilgili cerrahinin insidansı 4. yıl itibarıyla kombinasyon tedavisi için %4.2, tamsulosin için %11.9 olmuştur ( $p < 0.001$ ). Dutasterid monoterapisine kıyasla, kombinasyon tedavisi AUR veya BPH ile ilgili cerrahi riskini %19.6 ( $p = 0.18$  [%95 GA -%10.9 - %41.7]) oranında azaltmıştır. 4. yıl itibarıyla AUR veya BPH ile ilgili cerrahinin insidansı, kombinasyon tedavisi için %4.2, dutasterid için ise %5.2 olmuştur.

4 yıllık tedavi sonrasında ikinci etkinlik sonlanma noktaları, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), maksimum idrar akış hızı ( $Q_{maks}$ ) ve prostat hacminde değişim ve klinik ilerlemeye (IPSS'nin  $\geq 4$  puanlık bozulması, AUR'nin BPH ile ilgili olayları, inkontinans, idrar yolu enfeksiyonu (UTI) ve böbrek yetersizliğinin bir bileşeni olarak tanımlanmış) kadar geçen zamanı içermiştir. IPSS yaşam kalitesine ilişkin bir ek soruyla birlikte AUA-SI'ya dayalı 8 maddeli bir ölçektir.

Tablo 2. Dört yıllık tedaviyi takiben elde edilen bulgular aşağıda sunulmaktadır:

Parametre	Zaman noktası	Birlikte uygulama	Dutasterid	Tamsulosin
AUR veya BPH ile ilgili cerrahi (%)	48. aydaki insidans	4.2	5.2	11.9a
Klinik ilerleme* (%)	48. ay	12.6	17.8b	21.5a
IPSS (ünite)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[16.6] -6.3	[16.4] -5.3b	[16.4] -3.8a
Q <sub>maks</sub> (mL/san)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[10.9] 2.4	[10.6] 2.0	[10.7] 0.7a
Prostat Hacmi (ml)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[54.7] -27.3	[54.6] -28.0	[55.8] +4.6a
Prostat Geçiş Zonu Hacmi (ml)#	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[27.7] -17.9	[30.3] -26.5	[30.5] 18.2a
BPH Etki Endeksi (BII) (ünite)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[5.3] -2.2	[5.3] -1.8b	[5.3] -1.2a
IPSS Soru 8 (BPH-ile ilişkili sağlık durumu)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[3.6] -15	[3.6] -1.3b	[3.6] -1.1a

Başlangıç değerleri ortalama değerlerdir ve başlangıca göre değişimler ortalama ayarlanmış değişimlerdir.

\* Klinik ilerleme, IPSS'nin  $\geq 4$  puanlık bozulması, AUR'nin BPH ile ilgili olayları, inkontinans, UTI ve böbrek yetmezliğinin bir bileşeni olarak tanımlanmıştır.

# Seçilmiş alanlarda ölçülmüş (randomize hastaların %13'ü)

a. 48. ayda tamsulosin'e karşı kombinasyon ile elde edilen anlamlılık ( $p < 0.001$ )

b. 48. ayda dutasterid'e karşı kombinasyon ile elde edilen anlamlılık ( $p < 0.001$ )

### **Dutasterid**

Dutasterid 0.5 mg/gün veya plasebo  $\geq 30$  ml prostat ve 1.5 - 10 ng/ml aralığında PSA değeri bulunan orta ila şiddetli BPH semptomları görülen 4325 erkek denekte 2 yıllık çok merkezli, uluslararası, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada daha sonra çalışmada kalan dutasterid alan tüm hastalarda 0.5 mg dozu ile ek açık etkili 4 yıla uzatma çalışması sürdürülmüştür.

Açık etiketli çalışmadaki 2.340 deneğin çoğu (%71) iki yıllık açık etiketli uzatma için ek tedaviyi tamamlamıştır.

En önemli klinik etkililik parametreleri Amerika Üroloji Derneği Semptom Endeksi (AUA-SI), maksimum idrar akışı (Q<sub>maks</sub>), akut üriner retansiyon ve BPH-ile ilişkili cerrahi insidansıdır.

AUA-SI, BPH-ile ilişkili semptomlara ilişkin maksimum 35 skoruna sahip yedi maddeli bir ankettir. Başlangıçta ortalama skor yaklaşık 17'dir. Altı ay sonra bir ve iki yıllık tedavide plasebo grubundaki ortalama düzelme sırasıyla 2.5, 2.5 ve 2.3 puan olurken dutasterid grubunda sırasıyla 3.2, 3.8 ve 4.5 puandır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır. AUA-SI'da çift kör tedavinin ilk iki yılında görülen düzelme, iki yıllık ek açık uzatma çalışmalarında devam etmiştir.

$Q_{maks}$  (maksimum idrar akışı):

Ortalama başlangıç  $Q_{maks}$  değeri çalışmalarda yaklaşık 10 ml/san'dir (normal  $Q_{maks} \geq 15$  ml/san). Bir ve iki yıllık tedaviden sonra plasebo grubundaki akış sırasıyla 0.8 ve 0.9 ml/san düzelerken dutasterid grubunda sırasıyla 1.7 ve 2.0 ml/san düzeler. Gruplar arasındaki fark 1 ila 24. aylar arasında istatistiksel açıdan anlamlıdır. Maksimum idrar akım hızında çift kör tedavinin ilk iki yılında görülen düzelme, iki yıllık açık etiketli devam çalışmalarında devam etmiştir.

Akut Üriner Retansiyon ve Cerrahi Girişim

İki yıllık tedaviden sonra AUR insidansı plasebo grubunda %4.2 ve dutasterid grubunda %1.8'dir (%57 risk düşüşü). Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olup 42 hastada (%95 CI 30-73) bir AUR vakasının önlenmesi için iki yıl tedavi uygulanması gerektiği anlamına gelmektedir.

BPH ile ilişkili cerrahi insidansı 2 yıllık tedaviden sonra plasebo grubunda %4.1 ve dutasterid grubunda %2.2'dir (%48 risk düşüşü). Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olup 51 hastada (%95 CI 33-109) bir cerrahi girişimin önlenmesi için iki yıl tedavi uygulanması gerektiği anlamına gelmektedir.

Saç dağılımı

Dutasterid'in saç dağılımı üzerindeki etkisi resmi olarak faz III programında çalışılmamıştır, yine de 5 alfa-redüktaz inhibitörleri saç kaybını önleyebilir ve erkek türü saç kaybı (erkek androjenetik alopesi) olan gönüllülerde saç büyümesini indükleyebilmektedir.

Tiroit fonksiyonu

Tiroit fonksiyonu sağlıklı erkeklerde bir yıllık bir çalışmada değerlendirilmiştir. Serbest tiroksin seviyeleri, dutasterid tedavisinde stabil kalmıştır ancak TSH seviyeleri, bir yıllık tedavinin sonunda, plaseboya göre hafifçe artmıştır (0.4 MCIU/ml). Yine de, TSH seviyeleri değişken olduğundan, orta TSH aralıkları (1.4 - 1.9 MCIU/ml) normal limitler (0.5 - 5/6 MCIU/ml) dahilinde kalmıştır, serbest tiroksin seviyeleri normal aralık içerisinde stabil kalmıştır ve hem plasebo hem de dutasterid tedavisi için benzer olmuştur, TSH'deki değişiklikler klinik açıdan önemli kabul edilmemektedir. Tüm klinik çalışmalarda, dutasteridin tiroit fonksiyonunu advers olarak etkilediğine dair bir kanıt görülmemiştir.

Meme neoplazisi

3374 hasta yılı dutasterid maruziyeti sağlayan 2 yıllık klinik çalışmalarda ve 2 yıllık açık uzatma çalışmasına kayıt sırasında, dutasterid uygulanan hastalarda iki ve plasebo uygulanan hastalarda 1 meme kanseri vakası mevcuttur. 17489 hasta yılı dutasterid maruziyeti ve 5027 hasta yılı dutasterid ve tamsulosin kombinasyonu maruziyeti sağlayan 4 yıllık CombAT ve REDUCE klinik çalışmalarında, hiçbir tedavi grubunda meme kanseri bildirilmemiştir.

Bununla birlikte meme kanseri ile uzun süreli dutasterid kullanımı arasındaki ilişki açık değildir.

Erkek fertilitesi üzerindeki etkiler

Dutasterid 0.5 mg/gün dozunun semen karakteristiği üzerindeki etkileri 18 ila 52 yaşlarındaki sağlıklı gönüllülerde (n=27 dutasterid, n=23 plasebo) 52 haftalık tedavi ve 24 haftalık tedavi sonrası izlem döneminde değerlendirilmiştir. 52. haftada başlangıca total sperm sayısı, semen hacmi ve sperm motilitesindeki ortalama düşüş oranı plasebo grubunda başlangıca göre değişim için ayarlandığında dutasterid grubunda sırasıyla %23, %26 ve %18'dir. Sperm

konsantrasyonu ve sperm morfolojisi etkilenmemiştir. 24 haftalık izleme periyodundan sonra total sperm sayımındaki ortalama değişim oranı dutasterid grubunda başlangıca göre %23 düşük olmayı sürdürmüştür. Tüm zaman noktalarında tüm parametreler için ortalama değerler normal aralıkta kalıp klinik açıdan anlamlı değişiklik için önceden tanımlanan kriterleri (%30) yerine getirmezken, dutasterid grubundaki iki denekte sperm sayımında 52. haftada başlangıca göre %90'ı aşan düşüş görülmüş olup 24 haftalık izleme döneminde kısmen bu değerler düzelmiştir. Erkeklerde fertilitede azalma olasılığı göz ardı edilemez.

#### Kalp yetmezliği

BPH bulunan erkeklerde tamsulosin ile birlikte uygulanan dutasterid tedavisinin, dutasterid ya da tamsulosin monoterapisi ile karşılaştırıldığı 4 yıl süreli bir çalışmada (CombAT çalışması), kalp yetmezliği bileşik terimi insidansı kombinasyon gruplarında (14/1610, % 0.9) her iki monoterapi grubundan daha yüksektir: dutasterid (4/1623, % 0.2) ve tamsulosin (10/1611, % 0.6). İlk kalp yetmezliği vakası için tahmini rölatif risk; dutasterid monoterapisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi için 3.57 [% 95 GA 1.17 - 10.8] ve tamsulosin monoterapisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon tedavisi için 1.36 [% 95 GA 0.61 - 3.07]'dir. Dutasterid (tek başına veya bir alfa blokör ile kombine olarak) ve kardiyak yetmezlik arasında nedensel bir ilişki olduğu saptanmamıştır (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Daha önce prostat kanserine ilişkin biyopsi sonucu negatif bulunan ve başlangıçtaki PSA değeri 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkekte plasebo ile dutasterid tedavisinin karşılaştırıldığı 4 yıl süreli bir çalışmada (REDUCE çalışması), kalp yetmezliğinin birleşik son nokta insidansı, dutasterid kullanan hastalarda (30/4105, %0.7), plasebo grubunda yer alan hastalardakine (16/4126, %0.4) göre daha yüksek bulunmuştur; ilk kalp yetmezliği olayına kadar geçen süreye ilişkin görece risk, 1.91 [%95 GA 1.04 - 3.50] olarak hesaplanmıştır. Eşzamanlı alfa blokör kullanımının bir post hoc analizi, kalp yetmezliği birleşik son noktanın görülme insidansının, dutasterid ile bir alfa blokörün birlikte uygulandığı hastalarda (12/1152, %1.0), bu iki ilacın eşzamanlı olarak uygulanmadığı hastalara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur: alfa blokör verilmeden dutasterid kullanan hastalarda %0.6 (18/2953), plasebo ve bir alfa blokör kullanan hastalarda < %0.1 (1/1399), alfa blokör verilmeden plasebo kullanan hastalarda %0.6 (15/2727). Dutasterid (tek başına ya da bir alfa blokörle kombinasyon şeklinde) kullanımı ile kalp yetmezliği arasında herhangi bir nedensel ilişki belirlenmemiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

#### Prostat kanseri ve yüksek dereceli tümörler

Daha önce prostat kanseri yönünden negatif biyopsi sonucu alınmış ve başlangıçtaki PSA değerleri 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaş aralığında 8231 erkek üzerinde plasebo ve dutasterid'in 4 yıllık bir karşılaştırma çalışmasında (REDUCE çalışması), 6,706 deneğe ait, Gleason skorlarının belirlenmesine yönelik analize uygun prostat iğne biyopsisi verileri bulunmaktadır. Çalışmada prostat kanseri tanısı konmuş 1517 kişi yer almıştır. Her iki tedavi grubunda biyopsi ile tespit edilebilir prostat kanserlerinin büyük bir bölümü, düşük dereceli olarak sınıflandırılmıştır (Gleason 5 - 6). Gleason 7 - 10 kanserlerin insidansında bir fark görülmemiştir (p=0.81).

Plasebo grubu (n=19, %0.6) ile karşılaştırıldığında dutasterid grubunda (n=29, %0.9) Gleason 8-10 prostat kanseri insidansı daha yüksektir (p=0.15). 1 ile 2. yıllarda, Gleason 8 - 10 kanserli deneklerin sayısı, dutasterid grubu (n=17, %0.5) ve plasebo grubu (n=18, %0.5) ile benzerdir. 3 ve 4. yıllarda, plasebo grubu (n=1, <%0.1) ile karşılaştırıldığında dutasterid grubunda (n=12, %0.5) daha fazla Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konulmuştur (p=0.0035).

Prostat kanseri riski taşıyan erkeklerde 4. yıldan sonra dutasterid'in etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Plasebo grubunda Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konan deneklerin yüzdesi, 3 ve 4. yıllarda, 1 ve 2. yıllarda olduğundan daha düşük olmakla beraber (sırasıyla, %0.5 oranına karşı <%0.1 ); dutasterid grubunda Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konan deneklerin yüzdesi, çalışma periyodu boyunca (1 ve 2. yıllar ve 3 ve 4. yıllar) tutarlı olmuştur. Protokolde biyopsi gerekliliği bulunmayan ve tüm prostat kanseri tanılarının bir nedene bağlı biyopsiden sonra konduğu 4 yıllık bir BPH çalışmasında (CombAT), Gleason 8-10 kanseri oranları, dutasterid için (n=8, %0.5), tamsulosin için (n=11, % 0.7) ve kombinasyon tedavisi için (n=5, %0.3) olmuştur (bkz. Uyarılar ve Önlemler).

Dutasterid ile yüksek dereceli prostat kanseri arasındaki ilişki açık değildir.

Prostat kanserinin belirlenmesi ve spesifik prostat antijen (PSA) üzerine etkiler

Daha önce prostat kanserine ilişkin biyopsi sonucu negatif bulunan ve başlangıçtaki PSA değeri 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkekte plasebo ile dutasterid tedavisinin karşılaştırıldığı 4 yıl süreli bir çalışmada (REDUCE çalışması), dutasterid tedavisi, hastalar arasında büyük bir değişkenlik (standart sapmanın %30'u) göstermekle birlikte tedavinin 6 ayından sonra ortalama serum PSA'da yaklaşık olarak %50 oranında bir düşüşe neden olur. Çalışma boyunca biyopsiyle saptanabilir prostat kanseri gelişen veya gelişmeyen erkeklerde 6 ayda gözlenen PSA supresyonu benzerdir (Bkz: Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Meme kanseri insidansı

BPH monoterapi klinik çalışmalarında, 3374 hasta dutasteride maruz kalmıştır, dutasterid ile tedavi edilen hastalardan birinde tedaviden 10 hafta sonra, diğerinde 11 ay sonra olmak üzere 2 tane meme kanseri vakası, plasebo verilen hastalarda 1 vaka rapor ve edilmiştir. Daha sonra gerçekleştirilen BPH çalışmalarında ve prostat kanserine ilişkin daha önceki biyopsi sonucu negatif, başlangıçtaki PSA değeri ise 2.5 ng/mL ile 10.0 ng/mL arasında olan, 50 ila 75 yaşlarındaki 8231 erkekte elde edilen 17,489 hasta-yıllık dutasterid kullanımı ve 5027 hasta-yıllık dutasterid ile tamsulosin kombinasyonu kullanımına ait veriler, tedavi gruplarının hiçbirinde vaka artışı olmadığını oraya koymuştur. Dutasteridin uzun süreli kullanımı ve erkek meme kanseri arasındaki ilişki bilinmemektedir.

### ***Tamsulosin***

Tamsulosin prostat ve üretrada düz kas gerilimini azaltarak hızlı bir şekilde (ilk haftadan itibaren) maksimum üriner akışı artırmakta ve böylelikle obstrüksiyonda azalma sağlamaktadır. Ayrıca mesane instabilitesi ve alt üriner kanal düz kaslarının önemli bir rol oynadığı iritatif ve obstrüktif semptom kompleksinde düzelme sağlamaktadır.

Alfa 1 blokörler periferik direnci düşürerek kan basıncını düşürebilir. Tamsulosin ile çalışmalar sırasında kan basıncında klinik açıdan anlamlı düşüş gözlenmemiştir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

Dutasterid-tamsulosin kombinasyonu ile dutasterid ve tamsulosin kapsüllerin eşzamanlı uygulanımı arasında biyoeşdeğerlik gösterilmiştir.

Açlık ve tokluk koşullarında tek doz biyoeşdeğerlik çalışması yapılmıştır. Açlık koşullarına kıyasla tokluk koşulunda dutasterid-tamsulosin kombinasyonunun tamsulosin komponenti



için  $C_{maks}$  değerinde %30 düşüş gözlenmiştir. Gıdaların tamsulosin EAA değeri üzerinde etkisi yoktur.

#### Emilim:

##### *Dutasterid*

Tek doz 0.5 mg dutasterid'in oral yolla uygulanmasını takiben dutasterid doruk serum konsantrasyonuna 1 ila 3 saat sonra erişilmektedir. Mutlak biyoyararlanım yaklaşık %60'tır. Dutasterid biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmemektedir.

##### *Tamsulosin*

Tamsulosin hidroklorür bağırsaktan emilmekte olup biyoyararlanımı hemen hemen tamdır. Tamsulosin hidroklorürün emilim hızı yakın zamanda tüketilen bir öğün ile azalmaktadır. Emilimin benzerliği hastanın tamsulosin hidroklorürü her gün aynı öğünden yaklaşık 30 dakika sonra alması ile artırılabilir.

Tok karna tek doz tamsulosin sonrasında, tamsulosinin plazma konsantrasyonları yaklaşık 6 saatte pik yapmaktadır, çoklu dozun 5. gününde ulaşılan kararlı durumda, hastalardaki ortalama kararlı durum  $C_{maks}$ 'ı, tek dozdan sonra erişilenden üçte iki oranında daha yüksektir. Bu durum yaşlı hastalarda gözlemlenmesine rağmen, aynı bulguların genç hastalarda da görüleceği beklenmektedir.

#### Dağılım:

##### *Dutasterid*

Dutasterid büyük dağılım hacmine sahiptir (300 ila 500 L) ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (>%99.5). Günlük dozlamı takiben dutasterid serum konsantrasyonları 1 ay sonra %65 ve 3 ay sonra yaklaşık %90 kararlı durum konsantrasyonlarına erişmektedir.

Kararlı durum serum konsantrasyonlarına ( $C_{ss}$ ) (yaklaşık 40 ng/mL) günde bir kez 0.5 mg dozu ile altı ay sonra erişilmektedir. Dutasterid'in serumdan semene partisyonu ortalama %11.5'tir.

##### *Tamsulosin*

Erkekte tamsulosin, plazma proteinlerine yaklaşık %99 oranında bağlıdır, Dağılım hacmi küçüktür (yaklaşık 0.21/kg).

#### Metabolizma:

##### *Dutasterid*

Dutasterid yoğun şekilde *in vivo* olarak metabolize edilmektedir. *In vitro*, dutasterid sitokrom P450 3A4 ve 3A5 tarafından üç monohidroksile metabolit ve bir dihidroksile metabolite metabolize edilmektedir.

Kararlı duruma 0.5 mg/gün olan dutasteridin oral dozunun ardından, uygulanan dozun %1.0-%15.4'ü (ortalama %5.4) feçeste değişmemiş dutasterid olarak vücuttan atılmaktadır. Geri kalan kısım her biri %39, %21, %7 ve %7 ilaçla ilgili materyalden oluşan 4 büyük metabolit olarak ve 6 küçük metabolit olarak (her biri %5'ten az) feçeste vücuttan atılmaktadır. İnsan idrarında değişmemiş dutasteridin sadece eser miktarları (dozun %0.1'inden az) saptanmaktadır.

### *Tamsulosin*

Tamsulosin hidroklorür [R(-) izomeri] ile S(+) izomerine insanlarda enantiyomerik biyodönüşüm mevcut değildir. Tamsulosin hidroklorür karaciğerde sitokrom P450 enzimleri tarafından yaygın biçimde metabolize edilmekte olup dozun %10'undan daha azı idrarda değişmemiş formda saptanmaktadır. Bununla birlikte insanlarda metabolitlerin farmakokinetik profili gösterilmemiştir. *In vitro* bulgular CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinin tamsulosin metabolizmasında etkili olduğunu ve bunun yanı sıra diğer bazı CYP izoenzimlerinin minör katkıda bulunduğunu göstermektedir. Hepatik ilaç metabolize edici enzimlerin inhibisyonu tamsulosin maruziyetinde artışa neden olabilir. Tamsulosin hidroklorür metabolitleri renal atılım öncesinde glukuronid ve sülfat formuna yoğun konjugasyona maruz kalmaktadır.

### Eliminasyon:

#### *Dutasterid*

Dutasterid eliminasyonu doza bağlı olup bu sürecin, biri klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda doyurulabilir olan ve diğeri doyurulabilir olmayan paralel iki eliminasyon yolağı ile tanımlanabileceğı düşünölmektedir. Düşük serum konsantrasyonlarında (<3 ng/mL), dutasterid konsantrasyona bağı ve konsantrasyondan bağımsız eliminasyon yolakları ile hızlı şekilde elimine edilmektedir. Tek doz 5 mg veya altındaki dozlar hızlı klerens kanıtı göstermiş olup yarılanma ömrü kısadır (3 ila 9 gün).

Terapötik konsantrasyonlarda tekrarlı dozlama ile 0.5 mg/gün uygulandıktan sonra doğrusal eliminasyon yolağı etkili olmaktadır ve yarılanma ömrü yaklaşık 3-5 haftadır.

Oral yolla dutasterid 0.5 mg/gün dozunun uygulanmasını takiben kararlı duruma erişilene kadar uygulanan dozun %1.0 ila %15.4'ü (ortalama %5.4) feçeste değişmemiş dutasterid olarak atılmaktadır. Dozun geri kalanı feçeste ilaç ile ilişkili her materyalin %39, %21, %7 ve %7'sini içeren 4 majör metabolit ve 6 minör metabolit (her biri %5'ten az) olarak atılmaktadır. İnsanlarda idrarda sadece eser miktarda değişmemiş dutasterid saptanmaktadır (dozun %0.1'inden daha azı).

### *Tamsulosin*

Tamsulosin ve metabolitler idrarda, dozun yaklaşık %9'u değişmemiş etkin madde formunda var olarak, temelde vücuttan atılmaktadır.

Hızlı salınımlı bir formun intravenöz veya oral olarak uygulanmasını takiben tamsulosin'in yarılanma ömrü 5 ila 7 saattir. Dozun yaklaşık %10'u idrarda değişmeden atılmaktadır. Tamsulosin modifiye salınımlı kapsüllerin absorpsiyon hızı kontrollü farmakokinetiğı nedeniyle, tamsulosinin tok halde eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saat ve kararlı durumdaki hastalarda ise yaklaşık 13 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Tamsulosin hidroklorür tek ve çoklu dozlardan sonra doğrusal kinetik sergilemekte olup günde bir kez dozlama ile kararlı durum konsantrasyonlarına beşinci günde erişilmektedir. Terapötik konsantrasyonlarda tekrarlı dozlama ile 0.5 mg/gün dutasterid uygulandıktan sonra doğrusal eliminasyon yolağı etkili olmaktadır ve yarılanma ömrü yaklaşık 3-5 haftadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Pediyatrik popölasyon:

DUODART'in çocuk ve adolesanlarda kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

### Geriyatrik popülasyon:

#### *Dutasterid*

Dutasterid farmakokinetiği yaşları 24 ile 87 arasında olan 36 sağlıklı erkek denekte tek doz 5 mg dutasterid uygulandıktan sonra değerlendirilmiştir.

Dutasterid maruziyetinde yaşın anlamlı etkisi görülmemiş olmakla birlikte 50 yaşın altındaki erkeklerde yarılanma ömrü daha kısa bulunmuştur. Yarılanma ömrü 50 - 69 yaş grubu ile 70 yaş üstündeki grup karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

#### *Tamsulosin*

Tamsulosin hidroklorür genel maruziyeti (EAA) ile yarılanma ömrünün çapraz çalışmalarda karşılaştırılması tamsulosin hidroklorür farmakokinetik atılımının genç, sağlıklı erkek gönüllülere kıyasla yaşlı erkeklerde hafif düzeyde uzayabildiğini göstermektedir. Entrensek klerens AAG'ye bağlanan tamsulosin hidroklorürden bağımsız olmakla birlikte yaşla birlikte azalmakta ve 20 ila 32 yaşındaki deneklere kıyasla 55 ila 75 yaşındaki deneklerde %40 daha yüksek genel maruziyete (EAA) neden olmaktadır.

### Böbrek bozukluğu:

#### *Dutasterid*

Böbrek yetmezliğinin dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Bununla birlikte 0.5 mg dutasterid dozunun kararlı durumda %0.1'inden daha azı insan idrarında geri kazanılmakta olduğundan böbrek yetmezliği olan hastalar için dutasterid plazma konsantrasyonlarında klinik açıdan anlamlı artış beklenmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

#### *Tamsulosin*

Tamsulosin hidroklorür farmakokinetiği hafif-orta şiddette ( $30 \leq CL_{cr} < 70$  mL/dak/1.73m<sup>2</sup>) veya orta şiddette-şiddetli ( $10 \leq CL_{cr} < 30$  mL/dak/1.73m<sup>2</sup>) böbrek yetmezliği olan 6 denek ile 6 normal denekte ( $CL_{cr} > 90$  mL/dak/1.73m<sup>2</sup>) karşılaştırılmıştır. AAG'ye değişen bağlanım oranının bir sonucu olarak tamsulosin hidroklorür genel plazma konsantrasyonunda bir değişiklik gözlenirken bağlanmamış (aktif) tamsulosin hidroklorür konsantrasyonu ve bunun yanı sıra entrensek klerens görece sabit kalmayı sürdürmüştür. Bu nedenle tamsulosin hidroklorür kapsül dozlamında böbrek yetmezliği olan hastalar için bir ayarlama gerekli değildir. Ancak son evre renal hastalık bulunana kişiler ( $CL_{cr} < 10$  mL/dak/1.73m<sup>2</sup>) incelenmemiştir.

### Karaciğer bozukluğu:

#### *Dutasterid*

Karaciğer yetmezliğinin dutasterid farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.3). Dutasterid temelde metabolizma yoluyla elimine edildiğinden dutasterid plazma düzeylerinin bu hastalarda artması ve dutasterid yarılanma ömrünün uzaması beklenmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

#### *Tamsulosin*

Tamsulosin hidroklorür farmakokinetiği orta şiddette karaciğer yetmezliği olan 8 denek (Child-Pugh sınıflandırması: Grade A ve B) ile 8 normal denekte karşılaştırılmıştır. AAG'ye değişen bağlanım oranının bir sonucu olarak tamsulosin hidroklorür genel plazma konsantrasyonunda bir değişiklik gözlenirken, bağlanmamış (aktif) tamsulosin hidroklorür konsantrasyonu, bağlanmamış tamsulosin hidroklorür entrensek klerensinde sadece orta düzeyde (%32) bir değişim ile anlamlı şekilde değişmemektedir. Bu nedenle tamsulosin hidroklorür dozunda orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için bir ayarlama gerekli

değildir. Tamsulosin hidroklorür şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

DUODART ile klinik dışı çalışma yapılmamıştır. Dutasterid ve tamsulosin hidroklorür hayvan toksisite testlerinde bireysel olarak kapsamlı şekilde değerlendirilmiş olup elde edilen bulgular 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve alfa adrenerjik blokörlerin bilinen farmakolojik etkileri ile uyumludur. Aşağıdaki ifadeler bireysel olarak bu maddelere ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

#### *Dutasterid*

Genel toksisite, genotoksisite ve karsinojenisite çalışmaları insanlar için herhangi özel bir risk göstermemiştir.

Üreme toksisitesi çalışmaları erkek sıçanlarda prostat ve seminal vezikül ağırlığında azalma, aksesuar genital bezlerde azalan sekresyon ve fertilité endekslerinde bir azalma (dutasterid'in farmakolojik etkilerine bağlı) göstermiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Diğer 5-alfa redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi sıçan ve tavşanlarda dutasterid gestasyon sırasında uygulandığında erkek fetuslarda feminizasyon gözlenmiştir. Dutasterid, dutasterid uygulanan erkeklerle çiftleşmeden sonra dişi sıçanlarda kanda tespit edilmiştir. Dutasterid primatlara gestasyon sırasında uygulandığında, insanlarda semen aracılığıyla geçme olasılığı bulunandan yeterli şekilde fazla kan maruziyetlerinde erkek fetuslarda feminizasyon görülmemiştir. Seminal dutasterid transferini takiben bir erkek fetusta advers etki oluşması mümkün değildir.

#### *Tamsulosin*

Genel toksisite ve genotoksisite çalışmaları insanlar için tamsulosinin farmakolojik özellikleriyle ilgili olanlardan başka herhangi özel bir risk göstermemiştir.

Sıçan ve farelerde yapılan karsinojenisite çalışmalarında tamsulosin hidroklorür dişilerde meme bezlerinde proliferatif değişiklik insidansını artırmıştır. Olasılıkla sadece yüksek doz düzeylerinde meydana gelen ve hiperprolaktineminin aracılık ettiği bu bulguların klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmüştür.

Yüksek doz tamsulosin hidroklorür erkek sıçanlarda fertilitéde olasılıkla semen içeriğindeki değişiklikler veya ejakülasyon bozukluğuna bağlı düşünülen reversibl azalmaya neden olmuştur. Tamsulosin'in sperm sayısı ve sperm fonksiyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir.

Gebe dişi sıçan ve tavşanlarda terapötik dozdan yüksek tamsulosin hidroklorür uygulanımı fetal hasar kanıtı göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Hipromelloz

Carrageenan (E407)

Potasyum Klorür

Titanyum Dioksit (E171)

Kırmızı Demir Oksit (E172)  
FD&C Yellow 6 (E110)  
Saf su  
Carnauba Wax  
Mısır Nişastası  
Kaprilik/kaprik asit mono-di-gliseridleri  
Bütildihidroksitoluen (E321)  
Jelatin  
Gliserol  
Titanyum Dioksit (E171)  
Demir oksit (E172)  
Trigliserid, orta zincir  
Lesitin  
Saf su  
Mikrokristalin Selüloz  
Metakrilik asit – etil akrilat kopolimer 1:1 dispersiyonu %30  
Talk  
Trietil sitrat  
Saf su  
Şellak  
Susuz Alkol  
İzopropil Alkol  
Bütil Alkol  
Propilen Glikol  
Güçlü Amonyak Çözeltisi  
Siyah Demir Oksit (E172)  
Potasyum Hidroksit (Sadece Siyah Mürekkep SW- 9008'de)

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

## **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C altındaki oda sıcaklıklarında saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

DUODART kapsüller aşağıdaki kap kapak sistemi ile ambalajlanmaktadır:

İndüksiyonla kapatılan laynerlere sahip polipropilen çocuk emniyetli kapakları olan opak, beyaz, yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişeler:

40 ml şişede 7 kapsül

100 ml şişede 30 kapsül

200 ml şişede 90 kapsül

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Dutasterid deri yoluyla emildiğinden, sızıntı yapan kapsüllerle temastan kaçınılmalıdır. Sızıntı yapan kapsüllerle temas halinde, temas eden bölge derhal su ve sabunla yıkanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza  
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

Telefon: 0 212 – 339 44 00

Faks: 0 212 – 339 45 00

**8. RUHSAT NUMARASI**

2014/102

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**