

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TUODAPRO DUO 0,5 mg/0,4 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM Etkin madde:

Dutasterid	0,5 mg
Tamsulosin hidroklorür	0,4 mg (0,367 mg tamsulosine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Lesitin (soya yağı içerebilir)	eser miktarda
Propilen glkol	299,46 mg (4,27 mg/kg'a eşdeğer)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

TUODAPRO DUO, kahverengi gövde ve üzerinde siyah renkte C001 yazısı bulunan bej kapaktan oluşan uzun sert kapsüllerdir.

Her sert kapsül bir dutasterid yumuşak jelatin kapsül ve modifiye salınımlı tamsulosin hidroklorür pelletleri içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

TUODAPRO DUO, orta şiddette ile şiddetli iyi huylu prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılır.

TUODAPRO DUO, 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 TUODAPRO DUO dozu günde bir kez 0,5 mg dutasterid /0,4 mg tamsulosin hidroklorür kapsüldür.

Uygulama sıklığı ve süresi:

TUODAPRO DUO 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, TUODAPRO DUO 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 TUODAPRO DUO'ya 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 TUODAPRO DUO kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

TUODAPRO DUO'nun çocuk ve adolesanlarda kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Geriatrik popülasyon

Yaşlılarda dozun ayarlanması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

TUODAPRO DUO'nun:

- Kadınlar, çocuklar ve adolesanlar (bkz. bölüm 4.6),
- Dutasterid, diğer 5-alfa redüktaz inhibitörleri, tamsulosin (tamsulosine bağlı anjiyoödem dahil), soya, yer fıstığı veya bölüm 6.1'de listelenen 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

TUODAPRO DUO, 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.

Prostat kanseri ve yüksek dereceli tümörler

4 yıllık, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan REDUCE çalışması, plasebo ile karşılaştırıldığında günde 0,5 mg dutasteridin prostat kanseri açısından yüksek risk taşıyan hastalarda (PSA düzeyleri 2,5 - 10 ng/ml arasında değişen ve çalışmaya alınmadan 6 ay önce prostat biyopsisi negatif olan 50-75 yaş aralığında erkekler dahil edilmiştir) etkisini araştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, dutasterid ile tedavi edilen erkeklerde (n= 29, %0,9) plaseboya (n= 19, %0,6) kıyasla Gleason 8 – 10 prostat kanseri insidansının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Dutasterid ve Gleason 8 – 10 prostat kanserleri arasındaki ilişki net değildir. Bu nedenle, TUODAPRO DUO alan erkekler prostat kanseri açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijenin (PSA) serum konsantrasyonu, prostat kanserinin teşhis edilmesi için yapılan taramanın önemli bir unsurudur. TUODAPRO DUO ortalama serum PSA

seviyelerinde, tedaviden altı ay sonra yaklaşık % 50'lik bir düşüşe neden olur.

TUODAPRO DUO alan hastalarda, TUODAPRO DUO tedavisinden altı ay sonra yeni bir PSA başlangıç düzeyi saptanmalıdır. Daha sonrasında da düzenli olarak PSA değerlerinin takip edilmesi tavsiye edilir. TUODAPRO DUO kullanırken en düşük PSA seviyesine göre kesinleşmiş herhangi bir artış, prostat kanserinin (özellikle yüksek derecedeki kanser) varlığına veya TUODAPRO DUO tedavisinin uyumsuzluğuna işaret edebilir ve eğer bu değerler, 5-alfa redüktaz inhibitörü almayan erkekler için normal olsa dahi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (bk. bölüm 5.1). Dutasterid kullanan bir hastada PSA değeri yorumlanırken, daha önceki ölçümlerde elde edilen PSA değerleri ile karşılaştırma yapılarak yorumlanmalıdır.

TUODAPRO DUO tedavisi, yeni bir başlangıç düzeyi saptandıktan sonra prostat kanserinin teşhisinde yardımcı bir araç olan PSA'nın kullanımını engellemez.

Toplam serum PSA seviyeleri, tedavi kesildikten sonraki 6 ay içinde başlangıç değerlerine geri döner. Serbest PSA'nın toplam PSA'ya oranı TUODAPRO DUO etkisi altında dahi sabit kalır. Doktorlar TUODAPRO DUO tedavisindeki erkeklerde prostat kanserinin teşhisine yardımcı olması için serbest PSA yüzdesini seçtikleri takdirde, bunun değerinde herhangi bir ayarlama yapmak gerekmez.

Prostat kanseri veya BPH ile aynı semptomlara neden olabilen diğer rahatsızlıklar için diğer değerlendirmelerin yanı sıra dijital rektal muayene, hastalarda TUODAPRO DUO ile tedaviye başlamadan önce ve sonrasında periyodik olarak yapılmalıdır.

Kardiyovasküler advers olaylar

4 yıllık iki klinik çalışmada, kalp yetmezliği insidansı (bildirilen olayların birleşik bir terimi, öncelikle kalp yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği) dutasterid ve bir alfa₁ adrenoseptör antagonisti blokör kombinasyonunu alan gönüllüler arasında, bu kombinasyonu almayan gönüllülere oranla daha büyük olmuştur. Bununla birlikte, bu araştırmalarda kalp yetmezliği insidansı, aktif olarak tedavi edilen tüm gruplarda plasebo grubuna kıyasla daha düşük olmuştur ve dutasterid veya alfa₁-adrenoseptör antagonistleri için mevcut olan diğer veriler kardiyovasküler risklerin arttığına dair sonucu desteklememektedir (bkz. bölüm 5.1).

Meme neoplazisi

Dutasterid kullanan erkekler ile yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası süreçte meme kanseri bildirilmiştir. Ancak, epidemiyolojik çalışmalar, 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımıyla erkek meme kanseri gelişme riskinde artış olmadığını göstermiştir (bkz. bölüm 5.1). Doktorlar, hastalarını memede kitle oluşması ve meme başında akıntı olması gibi meme dokularında herhangi bir değişiklik olması durumunda hızla bilgi vermeleri konusunda hastalarını bilgilendirmelidir.

Böbrek yetmezliği

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

Hipotansiyon

Postüral hipotansiyon gelişme potansiyelini en aza indirmek için, PDE5 inhibitörlerinin kullanımına başlamadan önce hastanın alfa₁ adrenoseptör antagonisti kullanırken hemodinamik

olarak stabil olması gerekir.

Semptomatik: Tamsulosin dahil alfa adrenerjik bloke edici ajanlar, PDE5 inhibitörleri (örneğin, sildenafil, tadalafil, vardenafil) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilir. Alfa₁ adrenoseptör antagonistlerinin ve PDE5 inhibitörlerinin her ikisi de kan basıncını düşürebilen vazodilatörlerdir. Bu iki ilaç sınıfının eş zamanlı kullanımı potansiyel olarak semptomatik hipotansiyona neden olabilir (bkz. bölüm 4.5).

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 TUODAPRO DUO 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 TUODAPRO DUO 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

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

CYP3A4 ve CYP2D6 inhibitörleri

Tamsulosin hidroklorürün güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn. ketokonazol) ya da daha az oranda güçlü CYP2D6 inhibitörleri (örn. paroksetin) ile birlikte kullanımı tamsulosin konsantrasyonunu artabilir (bkz. bölüm 4.5). 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.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün soya yağı ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi bulunan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Bu tıbbi ürün propilen glikol ihtiva eder. Alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her bir kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TUODAPRO DUO 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

Dutasterid temelde metabolizma aracılığıyla elimine edilmektedir. *In vitro* çalışmalar bu metabolizmanın CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından katalize edildiğini göstermektedir. Potent CYP3A4 inhibitörleri ile formal 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 dozlama 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 kolestimaminin 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 dutasteridin 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 hidroklorürün anestezi ajanları, PDE5 inhibitörleri ve diğer alfa₁ adrenoseptör antagonistleri dahil olmak üzere kan basıncını düşürebilen ilaçlarla birlikte eş zamanlı uygulanması hipotansif etkilerin artmasına yol açabilir. Dutasterid/tamsulosin, diğer alfa₁ adrenoseptör antagonistleri ile kombine kullanılmamalıdır.

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. bölüm 4.4).

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. Ancak, diklofenak ve varfarin, tamsulosinin eliminasyon oranını artırabilir. Eşzamanlı olarak varfarin ve tamsulosin hidroklorür uygulanımında dikkatli olunması gereklidir.

Tamsulosin hidroklorür, atenolol, enalapril, nifedipin veya teofilin ile birlikte eş zamanlı verildiğinde herhangi bir etkileşim görülmemiştir. Eşzamanlı furosemid, tamsulosinin plazma seviyelerinde düşüşe neden olur, ancak seviyeler normal aralıkta kalmaya devam ettiği için pozolojinin ayarlanması gerekmez.

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.

4.6 Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

TUODAPRO DUO'nun kadınlarda kullanımı kontrendikedir. TUODAPRO DUO'nun hamilelik, laktasyon ve fertilite 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

TUODAPRO DUO 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 alan 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 tamsulosin hidroklorür uygulanması fetal hasar kanıtı göstermemiştir.

TUODAPRO DUO 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

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

4.8 İstenmeyen etkiler

TUODAPRO DUO ile terapötik klinik çalışma yapılmamış olmakla birlikte TUODAPRO DUO 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 uygulaması 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 Tablo 1'de sunulmaktadır.

İlave olarak tamsulosine bağlı 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 ^a	Dutasterid	Tamsulosin ^c
Sinir sistemi hastalıkları	Senkop	-	-	Seyrek
	Sersemlik	Yaygın	-	Yaygın
	Baş ağrısı	-	-	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	Kalp yetmezliği (karma terim ¹)	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan ^d	-
	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 hastalıkları	Priapizm	-	-	Çok seyrek
	İmpotans ³	Yaygın	Yaygın ^b	-
	Değişen (azalan) libido ³	Yaygın	Yaygın ^b	-
	Ejakülasyon bozuklukları ^{3a}	Yaygın	Yaygın ^b	Yaygın
	Meme hastalıkları ²	Yaygın	Yaygın ^b	-

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	-	-	Yaygın olmayan
---	--------	---	---	----------------

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

^b. Dutasterid: BPH monoterapi klinik çalışmalarından

^c. Tamsulosin: Tamsulosinin AB çekirdek güvenlik profilinden

^d. REDUCE çalışması (bkz. bölüm 5.1)

¹. 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 kardiyomiyopatiden oluşmaktadır.

². Meme hassasiyeti ve meme büyümesini içerir.

³. Bu cinsel advers olaylar, dutasterid tedavisi (monoterapi ve tamsulosin ile kombinasyon dahil) ile ilişkilidir. Bu advers olaylar, tedavinin sonlandırılmasından sonra da devam edebilir. Bu süreklilikte dutasteridin rolü bilinmemektedir.

[^]. Semen hacmi azalması dahil.

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

Dünya çapında 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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Bilinmiyor: Testislerde ağrı ve şişme

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, bulanık görme, görme bozukluğu, eritema multiforme, eksfoliyatif dermatit, ejakülasyon bozukluğu, gerileyen ejakülasyon, ejakülasyon yetmezliği ve ağız kuruluğu bildirilmiştir.

Olayların sıklığı ve bu olayların nedenselliğinde tamsulosinin rolü güvenilir şekilde belirlenmemektedir.

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 (TÜFAM)'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

TUODAPRO DUO 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 güvenlik 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 bağlandığından 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 α_{1a} ve α_{1d} adrenoreseptör antagonistidir. Bu ilaçlar semptomlarda ve idrar akışında hızlı düzelme sağlayarak akut üriner retansiyon (AUR) ve

BPH ile ilişkili cerrahi ihtiyaç riskini azaltan tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahiptir.

Dutasterid testosteronun dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülmesinden sorumlu hem tip 1 hem 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 α_{1a} ve α_{1d} adrenerjik reseptörleri inhibe etmektedir. Prostattaki α_1 -reseptörlerin yaklaşık %75'i α_{1a} alt-tipindedir.

Dutasterid ve Tamsulosin Kombinasyonu

Aşağıdaki ifadeler dutasterid ve tamsulosin kombinasyonuna ilişkin mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Sabit doz kombinasyonu olarak TUODAPRO DUO farmakodinamiğinin dutasterid ve tamsulosinin ayrı bileşimler 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) uygulanması ≥ 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 etkililik sonlanım 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 etkililik sonlanım 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 dutasterid hem de tamsulosine kıyasla 6. aydan itibaren değer elde etmiştir.

Dutasterid ve tamsulosin kombinasyonu her bir monoterapiye kıyasla semptomlarda daha üstün düzelme sağlamaktadır. İki yıllık tedaviden sonra kombinasyon tedavisi semptom skorlarında başlangıca göre istatistiksel açıdan anlamlı ayarlanmış bir ortalama düzelme (bazal durumdan -6,2 birim) göstermiştir.

Başlangıca kıyasla akış hızında düzeltilmiş ortalama iyileşme, eş zamanlı uygulama tedavisi için 2,4 mL/sn, dutasterid için 1,9 mL/sn ve tamsulosin için 0,9 mL/sn olmuştur. Başlangıca kıyasla BPH Etki İndeksinde (BII) düzeltilmiş ortalama iyileşme, eş zamanlı uygulama tedavisi için -2,1 birim, dutasterid için -1,7 ve tamsulosin için -1,5 olmuştur. Akış hızındaki ve BII'deki bu iyileşmeler, her iki monoterapiye kıyasla eş zamanlı uygulama tedavisi için istatistiksel olarak anlamlı olmuştur.

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 etkililik sonlanım 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 etkililik sonlanım noktaları, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS), maksimum idrar akış hızı (Q_{maks}) ve prostat hacminde değişim ve klinik ilerlemeye (IPSS'nin ≥ 4 puanlık bozulması, AUR'nin BPH ile ilgili olayları, inkontinans, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) 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_{maks} (mL/san)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[10,9] 2,4	[10,6] 2	[10,7] 0,7a
Prostat Hacmi (mL)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[54,7] -27,3	[54,6] -28	[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) (ünite)	[Başlangıç] 48. ay (Başlangıca göre değişim)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

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

* Klinik ilerleme, IPSS'nin ≥ 4 puanlık bozulması, AUR'nin BPH ile ilgili olayları, inkontinans, İYE 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 ≥ 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 üç primer etkililikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmada daha sonra çalışmada kalan dutasterid alan tüm hastalarda 0,5 mg dozu ile ek açık etkili 4 yıla uzatma çalışması sürdürülmüştür. Başlangıçta plaseboya randomize edilen hastaların %37'si ve dutasteride randomize edilen hastaların %40'ı 4 yıl çalışmada kalmıştır. 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_{maks}), 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 düzelirken dutasterid grubunda sırasıyla 1,7 ve 2 mL/san düzelir. 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 GA 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 GA 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 androgenetik 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 bir 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.

Biri ABD'de (n= 339 meme kanseri olgusu ve n= 6780 kontrol) ve diğeri Birleşik Krallık'ta (n= 398 meme kanseri olgusu ve n= 3930 kontrol) sağlık hizmeti veri tabanında yürütülen iki olgu kontrolü, epidemiyolojik çalışma, 5 ARI kullanımı ile erkek meme kanseri gelişme riskinde artış

göstermemiştir (bkz. bölüm 4.4).

İlk çalışmanın sonuçları, erkek meme kanseri için pozitif ilişki belirlememiştir (meme kanseri tanısından önce ≥ 1 yıl kullanım için < 1 yıl kullanım ile karşılaştırıldığında göreceli risk: 0,70: %95 GA 0,34, 1,45). İkinci çalışmada, 5 ARI kullanımıyla ilişkili meme kanseri için kullanılmamaya kıyasla tahmini olasılık oranı 1,08 olmuştur: %95 GA 0,62, 1,87).

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.

Kardiyovasküler advers olaylar

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).

50 ila 75 yaşlarında daha önce prostat kanserine ilişkin biyopsi sonucu negatif bulunan ve 50 ila 60 yaşlarında başlangıçtaki PSA değeri 2,5 ng/mL ve 10 ng/mL veya 60 yaş üzerinde PSA değeri 3 ng/mL ve 10 ng/mL arasında olan, 8231 erkekte plasebo ile dutasterid tedavisinin karşılaştırıldığı 4 yıl süreli bir çalışmada (REDUCE çalışması), kalp yetmezliğinin birleşik son nokta insidansı, günde bir kez 0,5 mg dutasterid kullanan hastalarda (30/4105, %0,7), plasebo grubunda yer alan hastalardakine (16/4126, %0,4) göre daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın post hoc analizi, kalp yetmezliği birleşik son noktanın görülme insidansının, dutasterid ile bir alfa₁ adrenoseptör antagonistin birlikte uygulandığı hastalarda (12/1152, %1), bu iki ilacın eşzamanlı olarak uygulanmadığı hastalara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur: alfa₁ adrenoseptör antagonisti verilmeden dutasterid kullanan hastalarda (18/2953, %0,6), plasebo ve bir alfa₁ adrenoseptör antagonistikullanan hastalarda (1/1399, < %0,1), alfa₁ adrenoseptör antagonisti verilmeden plasebo kullanan hastalarda (15/2727, %0,6).

Dutasterid kullanımından kaynaklanan kardiyovasküler advers olay gelişme risklerini değerlendiren (kontrollerle karşılaştırıldığında) 12 randomize, plasebo veya karşılaştırma ürünü kontrollü klinik çalışmanın (n= 18.802) meta-analizinde, kalp yetmezliği (CH 1,05; GA %95 0,71, 1,57), akut miyokard enfarktüsü (CH 1; GA %95 0,77, 1,3) veya inme (CH 1,2; GA %95 0,88, 1,64) riskinde tutarlı istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmamıştır.

Prostat kanseri ve yüksek dereceli tümörler

50 ila 75 yaşlarında daha önce prostat kanserine ilişkin biyopsi sonucu negatif bulunan ve 50 ila 60 yaşlarında başlangıçtaki PSA değeri 2,5 ng/mL ve 10 ng/mL veya 60 yaş üzerinde PSA değeri 3 ng/mL ve 10 ng/mL arasında olan, 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 (öncelikli zorunlu protocol) 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, %70).

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 (her bir zaman periyodunda %0,5) Gleason 8 - 10 kanseri tanısı konan deneklerin yüzdesi, çalışma periyodu boyunca (1 ve 2. yıllar ve 3 ve 4. yıllar) tutarlı olmuştur (bkz. bölüm 4.4). Gleason 7 - 10 kanserlerin insidansında bir fark görülmemiştir (p=0,81).

REDUCE araştırmasının ek 2 yıllık takip çalışması, herhangi bir yeni Gleason 8-10 prostat kanseri olgusu tanımlamamıştır.

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.

Dört farklı epidemiyolojik, popülasyona dayalı çalışma (ikisi 174895 toplam popülasyona, biri 13892 popülasyona ve biri 38058 popülasyona dayalıdır) 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanımının yüksek dereceli prostat kanseri oluşumu, prostat kanseri veya genel mortalite ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Dutasterid ile yüksek dereceli prostat kanseri arasındaki ilişki açık değildir.

Cinsel işlev üzerindeki etkiler:

Dutasterid/tamsulosinin cinsel işlev üzerindeki etkileri, BPH'li cinsel yönden aktif erkeklerde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir (n= 243 dutasterid/tamsulosin, n= 246 plasebo). Kombinasyon grubunda 12. ayda Erkek Cinsel Sağlık Anketi (MSHQ) puanında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001) daha fazla azalma (kötüleşme) gözlenmiştir. Azalma, ereksiyon etki alanları yerine esas olarak boşalma ve genel memnuniyet etki alanlarının kötüleşmesiyle ilgili olmuştur. Bu etkiler, çalışmaya katılanların dutasterid/tamsulosin algısını etkilememiştir. Bu algı, plaseboya kıyasla 12 ay boyunca istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek memnuniyetle derecelendirilmiştir (p<0,05). Bu çalışmada 12 aylık tedavi sırasında cinsel advers olaylar meydana gelmiştir ve bu olayların yaklaşık yarısı tedaviden sonraki 6 ay içinde düzelmiştir.

Dutasterid/tamsulosin kombinasyonunun ve dutasterid monoterapisinin cinsel işlevde advers etkilere neden olduğu bilinmektedir (bkz. bölüm 4.8).

CombAT ve REDUCE dahil olmak üzere diğer klinik çalışmalarda gözlemlendiği üzere, cinsel işlevle ilgili advers olayların insidansı, tedaviye devam edildiğinde zamanla azalır.

Tamsulosin

Tamsulosin, maksimum idrar akış hızını artırır. Prostattaki ve üretradaki düz kasları gevşeterek tıkanıklığı giderir ve böylece idrara çıkma semptomlarını iyileştirir. Ayrıca, mesane instabilitesinin önemli rol oynadığı idrar tutma semptomlarını da iyileştirir. İdrar tutma ve idrara çıkma semptomları üzerindeki bu etkiler, uzun süreli tedavi sırasında korunur. Cerrahi veya kateterizasyon gereksinimi anlamlı ölçüde gecikir.

α 1-adrenoreseptör antagonistleri, periferik direnci azaltarak kan basıncını düşürebilir. Tamsulosin ile yapılan çalışmalar sırasında kan basıncında herhangi bir klinik anlamlılığa sahip 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 partisiyonu ortalama %11,5'tir.

Tamsulosin

Erkeklerde 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- %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 (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5). 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 düşünülmektedir. Düşük serum konsantrasyonlarında (<3 ng/mL), dutasterid konsantrasyona bağlı 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 daha yavaş, 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 ila %15,4'ü (ortalama %5,4) feçeste değişmemiş dutasterid olarak atılmaktadır. Düzun 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 tamsulosinin yarılanma ömrü 5 ila 7 saattir. Dozun yaklaşık %10'u idrarda değişmeden atılmaktadır. Tamsulosin modifiye salınımlı kapsüllerin absorpsiyon hızı kontrollü farmakokinetiği 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 popülasyon:

TUODAPRO DUO'nun 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/1,73m²) veya orta şiddette ($10 \leq CL_{cr} < 30$ mL/dak/1,73m²) böbrek yetmezliği olan 6 denek ile 6 normal denekte ($CL_{cr} > 90$ mL/dak/1,73m²) 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 bulunan kişiler ($CL_{cr} < 10 \text{ mL/dak/1,73m}^2$) 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 güvenlik verileri

TUODAPRO DUO 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 karsinogenisite 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 (dutasteridin 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 karsinogenisite çalışmalarında tamsulosin hidroklorür dişilerde meme bezlerinde proliferatif değişiklik insidansını artırmıştır. Olasılıkla sadece yüksek doz düzeylerinde meydana gelen ve hiperprolaktininin aracılık ettiği bu bulguların klinik açıdan

anlamli olmadığı düşünölmüştür.

Yüksek doz tamsulosin hidroklorür erkek sıçanlarda fertilitede olasılıkla semen içeriğindeki değışiklikler veya ejakölasyon bozukluğuna bağı düşünölen reversibl azalmaya neden olmuştur. Tamsulosinin sperm sayısı ve sperm fonksiyonu üzerindeki etkileri değeriendirilmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sert kapsöl kabuğı:

Siyah demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Jelatin (sığıır kaynaklı)

Kapsöl içeriğı:

Propilen glikol monokaprilat

Butilhidroksitoluen (E321)

Kapsöl kabuğı:

Jelatin (sığıır kaynaklı)

Gliserol

Titanyum dioksit (E171)

Trigliseritler (orta zincirli)

Lesitin (soya yağı içerebilir).

Tamsulosin pelletleri:

Metakrilik asit – etil akrilat kopolimer 1:1 dağılım yüzde 30

Mikrokristalin selölöz

Dibütil sebakat

Polisorbat 80

Hidröz kolloidal silika

Kalsiyum stearate

Siyah mürekkep:

Şellak

Siyah demir oksit (E172)

Propilen glikol

Güçlü amonyak çözeltisi

Potasyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliğı bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Şişe açıldıktan sonra raf ömrü: 90 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

TUODAPRO DUO kapsüller kapağında silika jel nem çekici bulunan yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişede sunulmaktadır.

100 mL şişede 30 kapsül

250 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 atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Kültür Mah. Nispetiye Cad. No:56 Akmerkez B Blok

Kat:6 D:574 Etiler, Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/454

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.11.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ