



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Duodart®; kapsula, tvrda; 0,4mg+0,5mg**  
Pakovanje: boca plastična, 1 x 30 kapsula, tvrdih

Proizvođač: **CATALENT GERMANY SCHORNDORF GMBH**  
Adresa: **Steinbeisstrasse 1 i 2, Schorndorf, Nemačka**  
Podnosilac zahteva: **GLAXOSMITHKLINE D.O.O. BEOGRAD - NOVI BEOGRAD**  
Adresa: **Omladinskih brigada 88, Beograd**

## 1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

Duodart<sup>®</sup>; 0,4 mg+0,5 mg; kapsula, tvrda

INN: tamsulosin, dutasterid

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula, tvrda leka Duodart sadrži 0,4 mg tamsulosin-hidrohlorida (odgovara 0,367 mg tamsulosina) i 0,5 mg dutasterida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Svaka kapsula sadrži lecitin (koji može da sadrži ulje soje) i boju Sunset Yellow (E 110). Svaka kapsula sadrži ≤ 0,1 mg boje Sunset Yellow.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Ovalna, tvrda kapsula braon tela i narandžaste kape na kojoj je crnim mastilom odštampana oznaka "GS 7CZ"; u kapsuli se nalaze pelete bele boje i jednodelna kapsula smeđe boje.

Svaka kapsula, tvrda sadrži pelete tamsulosin-hidrohlorida sa modifikovanim oslobađanjem i jednu meku želatinsku kapsulu dutasterida.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija umerenih do teških simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP).

Smanjenje rizika od nastanka akutne urinarne retencije (AUR) i operacije kod pacijenata sa umerenim do teškim simptomima BHP.

Za informacije o efektima terapije i populacionim grupama pacijenata koje su bile uključene u klinička ispitivanja, videti odeljak 5.1.

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Doziranje

*Odrasli (uključujući starije pacijente):*

Preporučena doza leka Duodart je jedna kapsula (0,4mg/0,5mg) jednom dnevno.

Kada je to moguće, lek Duodart se može primenjivati kao zamena za postojeću kombinovanu terapiju tamsulosin-hidrohloridom i dutasteridom, kako bi se pojednostavilo lečenje.

Kada je klinički opravdano, može se razmotriti direktno prebacivanje sa monoterapije dutasteridom ili tamsulosin-hidrohloridom na terapiju lekom Duodart.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije ispitivan uticaj poremećaja funkcije bubrega na farmakokinetiku tamsulosin-dutasterida. Nije predviđeno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije ispitivan uticaj poremećaja funkcije jetre na farmakokinetiku tamsulosin-dutasterida, stoga je neophodan oprez kada se lek primenjuje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4 i 5.2). Kontraindikovana je primena leka Duodart kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

#### *Pedijatrijska populacija*

Tamsulosin-dutasterid je kontraindikovan u pedijatrijskoj populaciji (ispod 18 godina života) (videti odeljak 4.3).

#### *Način primene*

Za oralnu upotrebu.

Pacijente treba savetovati da progutaju kapsule cele, približno 30 minuta nakon istog obroka svakog dana. Kapsule ne treba žvakati niti otvarati. Kontakt sa dutasteridom (jedna od aktivnih supstanci leka) koji se nalazi unutar tvrde opne kapsule, može izazvati iritaciju orofaringealne mukoze.

### **4.3. Kontraindikacije**

Primena leka Duodart je kontraindikovana kod:

- žena, dece i adolescenata (videti odeljak 4.6)
- pacijenata koji su preosetljivi na dutasterid, druge inhibitore 5-alfa reduktaze, tamsulosin (uključujući angioedem indukovano primenom tamsulosina), soju, kikiriki ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1
- pacijenata sa ortostatskom hipotenzijom u istoriji bolesti
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Kombinovanu terapiju treba propisati samo nakon pažljive procene koristi i rizika primene usled potencijalno povišenog rizika za nastanak neželjenih dejstava (uključujući srčanu insuficijenciju), kao i nakon razmatranja primene alternativnih terapijskih mogućnosti, uključujući monoterapiju.

### Srčana insuficijencija

U dva četvorogodišnja klinička ispitivanja, incidenca srčane insuficijencije (svi prijavljeni događaji, prevashodno srčana insuficijencija i kongestivna srčana insuficijencija) bila je veća među ispitanicima koji su uzimali kombinaciju dutasterida i antagonista alfa<sub>1</sub> adrenergičkih receptora, primarno tamsulosina, nego kod ispitanika koji nisu koristili kombinaciju. U okviru dva navedena klinička ispitivanja učestalosti pojave srčane insuficijencije je bila niska ( $\leq 1\%$ ) i varijabilna između ispitivanja (videti odeljak 5.1).

### Uticaj na vrednost prostata specifičnog antigena (PSA) i dijagnostiku kancera prostate

Pre početka terapije lekom Duodart, neophodno je uraditi kod pacijenata digitalni rektalni pregled, kao i druge preglede u cilju dijagnostike kancera prostate ili ostalih stanja koja mogu imati iste simptome kao BHP, i periodično ponavljati navedene preglede.

Koncentracija prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu je važan faktor u otkrivanju kancera prostate. Lek Duodart nakon 6 meseci terapije dovodi do sniženja prosečne koncentracije PSA u serumu za približno 50%.

Kod pacijenata kod kojih se primenjuje lek Duodart, nakon 6 meseci primene ovog leka je potrebno odrediti nove osnovne vrednosti PSA. Nakon toga se preporučuje da se PSA vrednosti redovno prate. Svaki potvrđeni porast koncentracije PSA u odnosu na najnižu vrednost u toku terapije lekom Duodart može predstavljati znak postojanja kancera prostate (posebno kancera visokog stepena maligniteta) ili nepridržavanja terapije lekom Duodart, i potrebno ga je pažljivo razmotriti, čak i kada se navedene vrednosti i dalje nalaze u okviru fiziološkog opsega za muškarce koji ne primenjuju inhibitor 5 $\alpha$ -reduktaze (videti odeljak 5.1). Pri interpretaciji vrednosti PSA kod pacijenata koji primenjuju dutasterid, potrebno je tražiti prethodne vrednosti PSA, radi poređenja.

Nakon što je određena nova početna PSA vrednost, terapija lekom Duodart ne utiče na primenu PSA kao testa koji može biti od pomoći u dijagnostikovanju kancera prostate (videti odeljak 5.1).

Koncentracija ukupnog PSA u serumu vraća se na osnovne vrednosti unutar 6 meseci nakon prekida terapije. Odnos slobodnog i ukupnog PSA ostaje nepromenjen čak i pod uticajem leka Duodart. Ukoliko se lekari odluče za korišćenje procenta slobodnog PSA kao parametra pri otkrivanju kancera prostate kod muškaraca na terapiji lekom Duodart, nije neophodno prilagođavanje vrednosti.

### Karcinom prostate i tumori visokog stepena maligniteta

Rezultati jednog kliničkog ispitivanja (REDUCE ispitivanje) kod muškaraca sa povećanim rizikom od pojave kancera prostate pokazali su veću incidencu pojave kancera prostate Gleason-ovog skora 8-10 kod muškaraca koji su bili na terapiji dutasteridom u odnosu na placebo. Nije jasna povezanost između primene dutasterida i kancera prostate visokog stepena maligniteta. Neophodan je redovan pregled pacijenata muškog pola koji uzimaju terapiju lekom Duodart u cilju procene rizika od pojave karcinoma prostate, uključujući i PSA testiranje (videti odeljak 5.1).

### Oštećenje funkcije bubrega

Lečenje pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 10 mL/min), treba pristupiti s oprezom, s obzirom da ova grupa pacijenata nije bila ispitivana.

### Hipotenzija

Ortostatska: Kao i prilikom primene drugih antagonista alfa<sub>1</sub> adrenergičkih receptora tokom terapije tamsulosinom, može doći do sniženja krvnog pritiska, što može, mada retko, dovesti do nastanka sinkope. Pacijenti koji počinju terapiju lekom Duodart, treba da budu upozoreni da sednu ili legnu čim primete prve znake ortostatske hipotenzije (vrtoglavica, slabost) i da sačekaju dok simptomi ne prođu.

Kako bi se smanjila mogućnost nastanka posturalne hipotenzije pacijenti moraju biti hemodinamski stabilni na terapiji antagonistima alfa<sub>1</sub> adrenergičkih receptora pre započinjanja primene PDE5 inhibitora.

Simptomatska: savetuje se oprez kada se antagonisti alfa adrenergičkih receptora, uključujući tamsulosin primenjuju zajedno sa PDE5 inhibitorima (na primer: sildenafil, tadalafil, vardenafil). Antagonisti alfa adrenergičkih receptora i PDE5 inhibitori su vazodilatatori koji mogu sniziti krvni pritisak. Istovremena upotreba ove dve grupe lekova može potencijalno izazvati simptomatsku hipotenziju (videti odeljak 4.5).

### Intraoperativni "Floppy Iris Syndrome"

Intraoperativni sindrom mekog irisa (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome* -IFIS, vrsta sindroma sužene zenice) zapažen je prilikom operacije katarakte kod nekih pacijenata koji su trenutno ili ranije bili na terapiji tamsulosinom. IFIS može povećati rizik od komplikacija tokom i nakon operacije oka. Zbog toga se ne preporučuje započinjanje terapije lekom Duodart kod pacijenata kod kojih se planira operacija katarakte.

Prilikom preoperativne procene, hirurg koji operiše kataraktu i oftalmološki tim bi trebalo da budu upoznati sa činjenicom da li je pacijent bio ili je trenutno na terapiji lekom Duodart, kako bi se obezbedile odgovarajuće mere za zbrinjavanje IFIS u toku operacije.

Prestanak primene tamsulosina 1–2 nedelje pre operacije katarakte, smatra se povoljnim, ali stvarna korist i dužina prekida terapije pre operacije katarakte, nije još ustanovljena.

### Oštećenja kapsula

Dutasterid se resorbuje preko kože, stoga žene, deca i adolescenti treba da izbegavaju kontakt sa oštećenim kapsulama (videti odeljak 4.6). Ukoliko dođe do kontakta sa oštećenim kapsulama, potrebno je odmah isprati sapunom i vodom predeo koji je bio u kontaktu sa sadržajem kapsule.

### Inhibitori CYP3A4 i CYP2D6

Istovremena upotreba tamsulosin-hidrohlorida sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol), ili u manjoj meri, sa snažnim inhibitorima CYP2D6 (npr. paroksetin) može povećati izloženost tamsulosinu (videti odeljak 4.5). Tamsulosin-hidrohlid se stoga ne preporučuje pacijentima koji uzimaju snažne CYP3A4 inhibitore i treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju umerene CYP3A4 inhibitore, snažne ili umerene CYP2D6 inhibitore, CYP3A4 inhibitore u kombinaciji sa CYP2D6 inhibitorima ili kod pacijenata za koje se zna da su slabi metabolizeri CYP2D6

### Oštećenje jetre

Nije ispitivana primena leka Duodart kod pacijenata sa oboljenjem jetre. Lek Duodart treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2, 4.3 i 5.2).

### Pomoćne supstance

Lek Duodart sadrži boju Sunset Yellow (E110), koja može izazvati alergijske reakcije.

Lek Duodart sadrži lecitin, ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lek (videti odeljak 4.3).

### Neoplazma dojke

U kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.1) i tokom postmarketinškog praćenje leka prijavljen je kancer dojke kod muškaraca koji su upotrebljavali dutasterid.

Neophodno je da lekari upozore svoje pacijente da odmah prijave bilo kakve promene u tkivu dojke, kao što su krvžice ili iscedak iz bradavice. Treutno nije poznato da li postoji uzročno-posledična povezanost između pojave karcinoma dojke kod muškaraca i dugotrajne primene dutasterida.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Ispitivanja interakcije lekova nisu sprovedena za lek Duodart. Dolenavedeno se odnosi na dostupne informacije zasnovane na pojedinačnim komponentama leka.

##### *Dutasterid*

Za informacije o sniženju koncentracije PSA u serumu tokom terapije dutasteridom i smernicama za otkrivanje kancera prostate, videti odeljak 4.4.

##### *Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku dutasterida*

Dutasterid se uglavnom eliminiše putem metabolizma. *In vitro* studije pokazuju da je ovaj metabolizam katalizovan pomoću CYP3A4 i CYP3A5. Nisu sprovedene formalne studije interakcije sa snažnim CYP3A4 inhibitorima. Ipak, u populacionom farmakokinetičkom ispitivanju, kod malog broja pacijenata koji su istovremeno lečeni verapamilom ili diltiazemom (umereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori P-glikoproteina) koncentracije dutasterida u serumu su bile u proseku 1,6 odnosno 1,8 puta veće, u poređenju sa ostalim pacijentima.

Dugotrajna, istovremena primena dutasterida sa lekovima koji su snažni inhibitori enzima CYP3A4 (kao što su ritonavir, indinavir, nefazodon, itrakonazol, ketokonazol primenjen oralnim putem) može povećati koncentraciju dutasterida u serumu. Nije verovatna dalja inhibicija 5-alfa reduktaze pri povećanoj izloženosti dutasteridu. Međutim, ukoliko se jave neželjena dejstva može se razmotriti mogućnost smanjenja učestalosti doziranja dutasterida.

U slučaju enzimske inhibicije, dugo poluvreme eliminacije može se dodatno produžiti i može biti potrebno više od 6 meseci istovremene terapije do ponovnog postizanja stanja dinamičke ravnoteže.

Primena 12 g holestiramina jedan sat nakon primene pojedinačne doze dutasterida od 5 mg, ne utiče na farmakokinetiku dutasterida.

##### *Uticaj dutasterida na farmakokinetiku drugih lekova*

U studiji koja je sprovedena na malom broju zdravih muškaraca (n=24) u trajanju od dve nedelje, nije primećen uticaj dutasterida (0,5 mg dnevno) na farmakokinetiku tamsulosina ili terazosina. U navedenom ispitivanju nije bilo indicija da postoji farmakodinamska interakcija.

Dutasterid nema uticaj na farmakokinetiku varfarina ili digoksina. Iz navedenog se može zaključiti da dutasterid ne inhibira/indukuje CYP2C9 ili transporter P-glikoprotein. Studije interakcije *in vitro* ukazuju da dutasterid ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4.

## Tamsulosin

Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida sa lekovima koji mogu sniziti krvni pritisak, uključujući anestetike, PDE5 inhibitore i druge antagoniste alfa adrenergičkih receptora, može dovesti do pojačanog hipotenzivnog dejstva. Tamsulosin-dutasterid ne treba da se primenjuje u kombinaciji sa drugim antagonistima alfa adrenergičkih receptora.

Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida i ketokonazola (snažan CYP3A4 inhibitor) dovodi do povećanja C<sub>max</sub> tamsulosin-hidrohlorida za faktor 2,2 i PIK-a tamsulosin-hidrohlorida za faktor 2,8. Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida i paroksetina (snažan CYP2D6 inhibitor) dovodi do povećanja C<sub>max</sub> tamsulosin-hidrohlorida za faktor 1,3 i PIK-a tamsulosin-hidrohlorida za faktor 1,6. Slično povećanje u izloženosti očekuje se i kod slabih CYP2D6 metabolizera u poređenju sa snažnim metabolizerima kada se primenjuje zajedno sa snažnim CYP3A4 inhibitorom. Uticaj istovremene primene oba CYP3A4 i CYP2D6 inhibitora sa tamsulosin-hidrohloridom nisu klinički procenjeni, međutim postoji mogućnost značajnog povećanja izloženosti tamsulosinu (videti odeljak 4.4)

Istovremena primena tamsulosin-hidrohlorida (0,-.4 mg) i cimetidina (400 mg na svakih 6 sati tokom šest dana) je dovela do sniženja klirensa (26%) i povećanja PIK (44%) tamsulosin-hidrohlorida. Neophodan je oprez kada se tamsulosin-dutasterid primenjuje u kombinaciji sa cimetidinom.

Definitivno ispitivanje međusobne interakcije lekova između tamsulosin-hidrohlorida i varfarina nije sprovedeno. Rezultati dobijeni u ograničenim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima ne daju konačne zaključke. Diklofen i varfarin, međutim, mogu povećati stepen eliminacije tamsulosina. Neophodan je oprez prilikom istovremene primene varfarina i tamsulosin-hidrohlorida.

Nisu zapažene interakcije pri istovremenoj primeni tamsulosin-hidrohlorida i atenolola, enalapрила, nifedipina ili teofilina. Istovremena primena furosemda dovodi do sniženja koncentracije tamsulosina u plazmi, ali kako se koncentracija i dalje održavaju u normalnom opsegu, nije potrebno prilagođavati doziranje.

*In vitro*, ni diazepam ni propranolol, trihlormetiazid, hlormadinon, amitriptilin, diklofenak, glibenklamid ni simvastatin, ne menjaju slobodnu frakciju tamsulosina u humanoј plazmi. Takođe, ni tamsulosin ne menja slobodnu frakciju diazepamа, propranolola, trihlormetiazida i hlormadinona.

### 4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Primena leka Duodart je kontraindikovana kod žena. Uticaj leka Duodart na trudnoću, dojenje i fertilitet nije ispitivan. U daljem tekstu date su informacije dobijene iz studija sa pojedinačnim lekovima (videti odeljak 5.3).

#### Trudnoća

Kao i drugi inhibitori 5-alfa reduktaze, dutasterid inhibira konverziju testosterona u dihidrotestosteron i može, ukoliko ga upotrebi žena koja nosi fetus muškog pola, sprečiti razvoj spoljašnjih genitalija fetusa (videti odeljak 4.4). U spermiji pacijenata koji primaju dutasterid, pronađene su male količine dutasterida. Nije poznato da li će biti neželjenih dejstava na fetus muškog pola ukoliko majka dođe u kontakt sa spermom pacijenta koji je na terapiji dutasteridom (rizik je najveći tokom prvih 16 nedelja trudnoće).

Kao i kod svih inhibitora 5-alfa reduktaze, ukoliko je partnerka pacijenta u drugom stanju ili postoji takva mogućnost, preporučuje se upotreba kondoma radi sprečavanja kontakta partnerke sa spermom pacijenta.

Primena tamsulosin-hidrohlorida kod skotnih ženki pacova i kunića nije dovela do oštećenja fetusa.

Za informacije o prekliničkim podacima, videti odeljak 5.3.

#### *Dojenje*

Nije poznato da li se dutasterid ili tamsulosin izlučuju u majčino mleko.

#### *Fertilitet*

Primećeno je da dutasterid utiče na karakteristike sperme (smanjenje broja spermatozoida, zapremine sperme i pokretljivosti spermatozoida) kod zdravih muškaraca (videti odeljak 5.1).

Mogućnost smanjenja fertiliteta kod muškaraca se ne može isključiti.

Uticaj tamsulosin-hidrohlorida na broj i funkciju spermatozoida nije ispitivan.

### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Nisu srovedena ispitivanja o uticaju leka Duodart na sposobnost upravljanja motornim vozilom ni mašinama. Međutim, pacijenti koji su na terapiji lekom Duodart, moraju biti obavešteni o mogućnosti pojave simptoma povezanim sa ortostatskom hipotenzijome kao što je vrtoglavica.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Podaci koji su ovde predstavljene odnose se na istovremenu primenu tamsulosina i dutasterida iz četvorogodišnje analize CombAT (kombinacija leka Avodart i Tamsulosina) kliničkog ispitivanja, u kojem je poređena primena 0,4 mg tamsulosina i 0,5 mg dutasterida, jednom dnevno, tokom četiri godine, u kombinaciji ili kao monoterapija. Pokazana je bioekvivalenca leka Duodart sa istovremeno primenjenim dutasteridom i tamsulosinom (videti odeljak 5.2). Prikazane su takođe i informacije o profilu neželjenih događaja pojedinačnih lekova (dutasterida i tamsulosina). Treba imati u vidu da sva neželjena dejstva prijavljena na pojedinačne lekove ne moraju da se jave na lek Duodart, što je uključeno u informacije za lekare.

Podaci iz četvorogodišnjeg CombAT kliničkog ispitivanja pokazali su da je incidenca neželjenih dejstava, za koje su ispivači procenili da su u vezi sa primenom leka, tokom prve, druge, treće i četvrte godine terapije, iznosila 22%, 6%, 4% odnosno 2% za kombinovanu tamsulosin-dutasterid terapiju, 15%, 6%, 3% odnosno 2% za monoterapiju dutasteridom i 13%, 5%, 2% odnosno 2% za monoterapiju tamsulosinom. Veća incidenca neželjenih događaja u grupi na kombinovanoj terapiji tokom prve godine terapije, bila je posledica veće incidence poremećaja reproduktivnog sistema, uglavnom poremećaja ejakulacije, koji su primećeni u ovoj grupi.

Tokom prve godine CombAT kliničkog ispitivanja, BPH kliničkog ispitivanja monoterapije i REDUCE studije, na osnovu procene ispivača u vezi sa primenom leka, prijavljeni su niže navedeni neželjeni događaji sa incidencom većom ili jednakom 1%. Incidence navedenih događaja tokom četiri godine terapije prikazane su u tabeli ispod:



Neželjena dejstva za tamsulosin u tabeli ispod su zasnovana na dostupnim informacijama. Učestalost neželjenih događaja se može povećati kada se primenjuje kombinovana terapija.

Učestalost neželjenih reakcija iz kliničkih ispitivanja:

Česta:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , Povremena:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , Retka:  $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1000$ , Veoma reka:  $< 1/10,000$ . Neželjena dejstva su prikazana u okviru svake klase sistema organa po opadajućoj ozbiljnosti.

| <b><u>Klasa sistema organa</u></b>                  | <b><u>Neželjena dejstva</u></b>                         | <b><u>Tamsulosin +dutasterid<sup>a</sup></u></b> | <b><u>Dutasterid</u></b> | <b><u>Tamsulosin<sup>c</sup></u></b> |
|---|---|--|--------------------------|--------------------------------------|
| Poremećaji nervnog sistema                          | Sinkopa   | ---  | ---                      | Retka                                |
|   | Vrtoglavica   | Česta  | ---                      | Česta                                |
|   | Glavobolja  | ---  | ---                      | Povremena                            |
| Kardiološki poremećaji                              | Srčana insuficijencija (zajednički naziv <sup>1</sup> ) | Povremena  | Povremena <sup>d</sup>   | ---                                  |
|   | Palpitacija   | ---  | ---                      | Povremena                            |
| Vaskularni poremećaji                               | Ortostatska hipotenzija                                 | ---  | ---                      | Povremena                            |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Rinitis   | ---  | ---                      | Povremena                            |
| Gastrointestinalni poremećaji                       | Konstipacija  | ---  | ---                      | Povremena                            |
|   | Dijareja  | ---  | ---                      | Povremena                            |
|   | Mučnina   | ---  | ---                      | Povremena                            |
|   | Povraćanje  | ---  | ---                      | Povremena                            |
| Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva          | Angioedem   | ---  | ---                      | Retka                                |
|   | Stivens-Johnsonov sindrom                               | ---  | ---                      | Veoma retka                          |
|   | Urtikarija  | ---  | ---                      | Povremena                            |
|   | Osip  | ---  | ---                      | Povremena                            |
|   | Svrab   | ---  | ---                      | Povremena                            |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou        | Priapisam   | ---  | ---                      | Veoma retka                          |
|   | Impotencija <sup>3</sup>                                | Česta  | Česta <sup>b</sup>       | ---                                  |

|  |  |       |                    |           |
|--|--|-------|--------------------|-----------|
| dojki  | Izmenjen (smanjen) libido <sup>3</sup> | Česta | Česta <sup>b</sup> | ---       |
|  | Poremećaji ejakulacije <sup>3</sup>    | Česta | Česta <sup>b</sup> | Česta     |
|  | Poremećaji na nivou dojki <sup>2</sup> | Česta | Česta <sup>b</sup> | ---       |
| Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene | Astenija                               | ---   | ---                | Povremena |

- a. Tamsulosin+dutasterid: iz CombAT studije-učestalost ovih neželjenih dejstava opada tokom vremena primene leka, od 1. do 4. godine
- b. Dutasterid: iz BPH kliničkih studija monoterapije
- c. Tamsulosin: iz *EU Core Safety Profile*-a za tamsulosin
- d. REDUCE studija (videti odeljak 5.1)
1. Srčana insuficijencija (zajednički naziv), obuhvata kongestivnu srčanu insuficijenciju, srčanu insuficijenciju, levu ventrikularnu insuficijenciju, akutnu srčanu insuficijenciju, kardiogeni šok, akutnu levu ventrikularnu insuficijenciju, desnu ventrikularnu insuficijenciju, akutnu desnu ventrikularnu insuficijenciju, ventrikularnu insuficijenciju, kardiopulmonarnu insuficijenciju, kongestivnu kardiomiopatiju
  2. Uključuje osetljivost i povećanje dojki
  3. Navedeni seksualni neželjeni događaji su povezana sa primenom dutasterida (uključujući monoterapiju i kombinaciju sa tamsulosinom). Ovi neželjeni događaji mogu potrajati i nakon prestanka terapije. Uloga dutasterida na njihovo trajanje nije poznata.

## OSTALE INFORMACIJE

U okviru REDUCE kliničkog ispitivanja, pokazana je veća incidenca kancera prostate Gleason-ove skale 8-10 u grupi pacijenata muškog pola koji su bili na terapiji dutasteridom u odnosu na grupu koja je primala placebo (videti odeljke 4.4. i 5.1). Nije utvrđeno da li postoji uticaj dutasterida na smanjenje volumena prostate ili su faktori povezani sa kliničkim ispitivanjem uticali na rezultate navedene studije.

U kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet prijavljen je kancer dojke kod muškaraca (videti odeljak 4.4).

### Postmarketinški podaci

Neželjeni događaji prikupljeni tokom postmarketinškog praćenja širom sveta dobijeni su iz postmarketinških spontanijh prijava. Stoga njihova prava incidenca nije poznata.

### Dutasterid

#### Imunološki poremećaji

Nepoznati: Alergijske reakcije, uključujući osip, svrab, urtikariju, lokalizovani edem i angioedem.

---

Psihijatrijski poremećaji  
Nepoznati: Depresija

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva  
Povremena: Alopecija (prvenstveno gubitak dlaka sa tela), hipertrihoza

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki  
Nepoznati: bol i oticanje testisa

### *Tamsulosin*

Tokom postmarketinškog praćenja, prijave o Intraoperativnog sindroma mekog irisa (IFIS), vrsta sindroma sužene zenice, koji se javlja u toku operacije katarakte, bile su povezane sa terapijom antagonistima alfa adrenergičkih receptora, uključujući i tamsulosin (videti odeljak 4.4).

Atrijalna fibrilacija, aritmija, tahikardija, dispneja, epistaksa, zamagljen vid, oštećenje vida, *erythema multiforme*, ekfolijativni dermatitis, poremećaji ejakulacije, retrogradna ejakulacija, nemogućnost ejakulacije i suva usta su prijavljene kao posledica upotrebe tamsulosina. Učestalost ovih događaja i uloga tamsulosina u njihovom javljanju ne može biti tačno utvrđena.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Ne postoje podaci o predoziranju prilikom upotrebe leka Duodart. U sledećem tekstu date su postojeće informacije o pojedinačnim lekovima.

### *Dutasterid*

U studijama na dobrovoljcima sa dutasteridom, pojedinačne dnevne doze dutasterida do 40 mg dnevno (80 puta više od terapijske doze) primenjivane su 7 dana bez značajnog uticaja na bezbednost pacijenata. U kliničkim ispitivanjima, doze od 5 mg dnevno primenjivane su kod ispitanika tokom 6 meseci bez pojave dodatnih neželjenih dejstava, u odnosu na neželjena dejstva uočena nakon primene terapijskih doza od 0,5mg. Ne postoji specifični antidot za dutasterid, stoga pri sumnji na predoziranje treba primeniti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

Broj rešenja: 515-01-04382-15-001 od 31.10.2016. za lek Duodart<sup>®</sup>; kapsula, tvrda; 0,4 mg+0,5 mg; boca plastična, 1x30 kapsula, tvrdih

## Tamsulosin

Prijavljeno je akutno predoziranje sa 5 mg tamsulosinhidrohlorida. Primećeni su akutna hipotenzija (sistolni krvni pritisak 70 mm Hg), povraćanje i dijareja koji su lečeni nadoknadom tečnosti i pacijent bi mogao biti otpušten kući istog dana. U slučaju da posle predoziranja dođe do akutne hipotenzije, potrebno je primeniti odgovarajuće kardiovaskularne mere. Krvni pritisak i srčana frekvencija mogu se vratiti na normalu kada se pacijent postavi u ležeći položaj. Ukoliko navedena mera ne pomogne, daju se plazma ekspanderi, a ukoliko je neophodno i vazopresori. Treba kontrolisati funkciju bubrega i primeniti odgovarajuće opšte mere. Malo je verovatno da bi dijaliza mogla da pomogne, jer se tamsulosin veoma snažno vezuje za proteine plazme.

Kako bi se sprečila resorpcija, povraćanje može biti jedna od preduzetih mera. Kada su u pitanju velike količine leka, potrebno je uraditi lavažu želuca i može se primeniti aktivni uglj i osmotski laksativ, na primer natrijum sulfat.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi u terapiji benigne hipertrofije prostate.  
Antagonisti alfa adrenoreceptora

**ATC kod:** G04CA52

Tamsulosin-dutasterid je kombinacija dva leka: tamsulosin-hidrohlorida, koji je antagonist  $\alpha_{1A}$  i  $\alpha_{1D}$  adrenergičkih receptora i dutasterida, dualnog inhibitora 5  $\alpha$ -reduktaze (5  $\alpha$ -reductase inhibitor - 5ARI). Ovi lekovi imaju komplementarne mehanizme dejstva koji brzo poboljšavaju simptome, poboljšavaju protok urina i smanjuju rizik akutne urinarne retencije (*acute urinary retention* - AUR) i potrebu za operacijom koja je povezana sa BHP.

Dutasterid inhibira oba tipa, tip 1 i tip 2, izoenzima 5 alfa-reduktaze, koji su odgovorni za konverziju testosterona u dihidrotestosteron (DHT). DHT je androgen koji je prvenstveno odgovoran za uvećanje prostate i razvoj BHP. Tamsulosin inhibira  $\alpha_{1A}$  i  $\alpha_{1D}$  adrenergičke receptore u glatkim mišićima strome prostate i vrata mokraćne bešike. Približno 75% od  $\alpha_1$ -receptora u prostati pripada podtipu  $\alpha_{1A}$ .

### *Istovremena primena dutasterida sa tamsulosinom*

Klinička ispitivanja sa lekom Duodart nisu rađena. Sledeći navodi odražavaju dostupne informacije o istovremenoj primeni dutasterida i tamsulosina.

U četvorogodišnjem, multicentričnom, multinacionalnom, randomizovanom duplo-slepom kliničkom ispitivanju, bili su praćeni muškarci sa umerenim do teškim simptomima BHP, kod kojih je prostata bila  $\geq 30$  mL, a vrednost PSA je bila u opsegu 1,5 - 10 nanograma/mL; koji su bili podeljeni u paralelne grupe: dutasterid 0,5mg dnevno (n = 1623), tamsulosin 0,4mg dnevno (n = 1611) ili kombinovana primena dutasterida 0,5mg plus tamsulosin 0,4mg (n = 1610). Približno 53% ispitanika bilo je prethodno izloženo terapiji inhibitorom 5-alfa reduktaze ili antagonistima alfa<sub>1</sub>-adrenergičkih receptora. Primarni cilj efikasnosti u toku prve 2 godine terapije ogledao se u promeni Internacionalnog prostata simptom skora (*International Prostate Symptom Score* (IPSS)), standardizovani upitnik od 8 pitanja, zasnovan na Indeksu simptoma

Američke urološke asocijacije (*American Urological Association Symptom Index - AUA-SI*) sa dodatnim pitanjem koje se odnosi na kvalitet života. Sekundarni cilj efikasnosti u drugoj godini uključuje maksimalni urinarni protok ( $Q_{max}$ ) i veličinu prostate. Kombinovana terapija je postigla statistički značajnu promenu IPSS-a od 3. meseca lekčenja u poređenju sa dutasteridom i od 9. meseca u poređenju sa tamsulosinom. Za  $Q_{max}$ , kombinovana terapija je postigla statistički značaj od 6. meseca u poređenju sa dutasteridom i tamsulosinom.

Kombinacija tamsulosina i dutasterida obezbeđuje superiornije poboljšanje simptoma u odnosu na bilo koju od pojedinačnih supstanci. Posle 2 godine terapije, kombinovana terapija pokazala je statistički značajno poboljšanje srednje vrednosti simptom skora u odnosu na početnu vrednost, što iznosi -6,2 jedinice.

Podušeno srednje poboljšanje u brzini protoka od početnog iznosio je 2,4mL/sec za kombinovanu terapiju, 1,9mL/sec za dutasterid i 0,9mL/sec za tamsulosin. Podušeno srednje poboljšanje u Indeksu BHP uticaja (BII) od početnog iznosio je -2,1 jedinice za kombinovanu terapiju, -1,7 za dutasterid i -1,5 za tamsulosin. Kombinovana terapija pokazala je statistički značajno poboljšanje brzine protoka urina i BII u poređenju sa obe monoterapije.

Kombinovana terapija pokazala je statistički značajno smanjenje ukupnog volumena i volumena tranzitorne zone prostate posle 2 godine terapije u poređenju sa monoterapijom tamsulosinom.

Primarni cilj efikasnosti tokom 4 godine terapije, bilo je vreme do prve pojave AUR ili operacije u vezi sa BHP. Nakon četiri godine terapije, primena kombinovane terapije je statistički značajno smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP (65,8% smanjenje rizika  $p < 0,001$  [95% CI 54,7% do 74,1%]) u odnosu na monoterapiju tamsulosinom. Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon četiri godine kliničkog ispitivanja bila je 4,2% za kombinovanu terapiju i 11,9% za tamsulosin ( $p < 0,001$ ). U poređenju sa primenom leka dutasterid kao monoterapija, kombinovana terapija je smanjila rizik od AUR ili operacije u vezi sa BHP za 19,6% ( $p = 0,18$  [95% CI -10,9% do 41,7%]). Incidenca AUR ili operacije u vezi sa BHP nakon četiri godine kliničkog ispitivanja, bila je 5,2% za lek dutasterid.

Sekundarni ciljevi efikasnosti nakon 4 godine terapije uključili su vreme do kliničke progresije (definisane kao skup sastavljen od: pogoršanja IPSS za  $\geq 4$  jedinice, AUR događaja u vezi sa BHP, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta (IUT) i renalne insuficijencije), promene u vrednosti Internacionalog prostata simptom skora (IPSS), maksimalnog urinarnog protoka ( $Q_{max}$ ) i veličine prostate. IPSS je standardizovani upitnik od 8 delova, zasnovan na AUA-SI sa dodatnim pitanjima koja se odnose na kvalitet života. Rezultati nakon 4 godine terapije su navedeni ispod:

| Parametar                           | Vremenska odrednica  | Kombinacija    | Avodart         | Tamsulosin      |
|-------------------------------------|--|----------------|-----------------|-----------------|
| AUR ili operacija u vezi sa BHP (%) | Incidenca u 48. mesecu   | 4,2            | 5,2             | 11,9a           |
| Klinička progresija* (%)            | 48. mesec  | 12,6           | 17,8b           | 21,5a           |
| IPSS (jedinice)                     | [početna vrednost]<br>48. mesec (promena u odnosu na početnu vrednost) | [16,6]<br>-6,3 | [16,4]<br>-5,3b | [16,4]<br>-3,8a |

|   |  |                 |                 |                 |
|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Qmax (mL/s)   | [početna vrednost]<br>48. mesec (% promena u odnosu na početnu vrednost) | [10,9]<br>2,4   | [10,6]<br>2,0   | [10,7]<br>0,7a  |
| Volumen prostate (mL)   | [početna vrednost]<br>48. mesec (% promena u odnosu na početnu vrednost) | [54,7]<br>-27,3 | [54,6]<br>-28,0 | [55,8]<br>+4,6a |
| Veličina prelazne zone prostate (mL)#                         | [početna vrednost]<br>48. mesec (% promena u odnosu na početnu vrednost) | [27,7]<br>-17,9 | [30,3]<br>-26,5 | [30,5]<br>18,2a |
| Indeks BHP uticaja (BII) (jedinice)                           | [početna vrednost]<br>48. mesec (promena u odnosu na početnu vrednost)   | [5,3]<br>-2,2   | [5,3]<br>-1,8b  | [5,3]<br>-1,2a  |
| 8. pitanje IPSS (zdravstveno stanje u vezi sa BHP) (jedinice) | [početna vrednost]<br>48. mesec (promena u odnosu na početnu vrednost)   | [3,6]<br>-1,5   | [3,6]<br>-1,3b  | [3,6]<br>-1,1a  |

Početne vrednosti su srednje vrednosti, a promene u odnosu na početne vrednosti su prilagođene srednje vrednosti.

\*Klinička progresija je definisana kao skup sastavljen od: pogoršanja IPSS za  $\geq 4$  jedinice, AUR događaja u vezi sa BHP, inkontinencije, infekcije urinarnog trakta (IUT) i renalne insuficijencije.

# Mereno na izabranim mestima (13% randomizovanih pacijenata)

- Kombinovana terapija postigla je statistički značaj ( $p < 0,001$ ) u poređenju sa primenom tamsulosina, u 48. mesecu terapije
- Kombinovana terapija postigla je statistički značaj ( $p \leq 0,006$ ) u poređenju sa primenom dutasterida u 48. mesecu terapije

### Dutasterid

Primena leka dutasterid u dozi od 0,5mg dnevno ili placebo je procenjivana kod 4325 ispitanika muškog pola sa umerenim do teškim simptomima BHP, čija je veličina prostate bila  $\geq 30$ mL, a vrednosti PSA u opsegu 1,5 – 10 nanograma/mL u tri dvogodišnja multicentrična, multinacionalna, placebo kontrolisana, duplo-slepa ispitivanja primarne efikasnosti. Produžena klinička ispitivanja otvorenog tipa su nastavljena do 4 godine, kada su svi pacijenti preostali u ispitivanju dobijali dutasterid u istoj dozi od 0,5mg. 37% pacijenata koji su na početku raspoređeni u placebo grupu (placebo-randomizovani) i 40% pacijenata raspoređenih u dutasterid grupu (dutasterid-randomizovani) ostali su u ispitivanju u četvrtoj godini. Većina (71%) od 2340 ispitanika koji su učestvovali u produženim kliničkim ispitivanjima otvorenog tipa završila je dodatne dve godine otvorene terapije.

Najvažniji klinički parametri efikasnosti bili su: Indeks simptoma Američke urološke asocijacije (*American Urological Association Symptom Index* (AUA-SI)), maksimalni protok urina (Qmax) i incidenca akutne urinarne retencije i operacije u vezi sa BHP.

AUA-SI je upitnik sa 7 pitanja u vezi sa simptomima BHP, čiji je maksimalni skor 35. Na početku, prosečni skor iznosio je 17. Posle šest meseci, jedne i dve godine terapije, grupa koja je uzimala placebo je imala prosečno poboljšanje za 2,5; 2,5 odnosno 2,3 poena, redom, dok je grupa koja je primala lek Avodart (dutasterid) imala poboljšanje od 3,2; 3,8 odnosno 4,5 poena. Razlika između ove dve grupe bila je statistički

---

značajna. Poboljšanje izraženo u AUA-SI zapaženo u prve 2 godine duplo-slepe terapije, održalo se i tokom naredne 2 godine koliko je trajao otvoreni produžetak ispitivanja.

Qmax (maksimalni protok urina):

Prosečni Qmax na početku ispitivanja iznosio je približno 10 mL/sec (normalno Qmax  $\geq$  15 mL/sec). Posle jedne i dve godine terapije, protok se u grupa koja je uzimala placebo popravio za 0,8 i 0,9 mL/sec, redom i za 1,7 odnosno 2,0 mL/sec, u grupi koja je uzimala lek Avodart. Razlika između grupa bila je statistički značajna od prvog do 24. meseca. Povećanje maksimalne brzine protoka urina zapaženo u prve 2 godine duplo slepe terapije, održavalo se tokom naredne 2 godine u toku dvogodišnjeg produžetka otvorenih ispitivanja.

Akutna urinarna retencija i hirurška intervencija

Posle dve godine terapije, incidenca AUR bila je 4,2% u grupa koja je uzimala placebo u odnosu na 1,8% u Avodart grupi (57% redukcije rizika). Ova razlika je statistički značajna i znači da je potrebno da 42 pacijenta (95% IP 30-73) budu na terapiji tokom dve godine, da bi se izbegao jedan slučaj AUR.

Incidenca operacija u vezi sa BHP posle dve godine, iznosila je 4,1% u placebo grupi i 2,2% u Avodart grupi (48% smanjenje rizika). Ova razlika je statistički značajna i znači da je potrebno da 51 pacijent (95% IP 33-109) bude na terapiji tokom dve godine, da bi se izbegla jedna hirurška intervencija.

Maljavost

Dejstvo dutasterida na maljavost nije bilo zvanično ispitivano u okviru programa faze III, međutim, inhibitori 5 alfa-reduktaze mogu da smanje gubitak kose i da indukuju rast kose kod ispitanika sa muškim tipom gubitka kose (muška androgena alopecija).

Funkcija tiroidne žlezde:

Funkcija tiroidne žlezde procenjivana je u jednogodišnjem ispitivanju kod zdravih muškaraca. Koncentracija slobodnog tiroksina bila je stabilna kod terapije dutasteridom, ali je koncentracija TSH bila blago povišena (za 0,4 MCIU/mL) u odnosu na placebo na kraju jednogodišnje terapije. Iako su koncentracije TSH bile promenljive, medijana opsega TSH (1,4 – 1,9 MCIU/mL) se održavala u normalnim granicama (0,5 - 5/6 MCIU/mL), koncentracije slobodnog tiroksina bile su stabilne u okviru normalnog opsega i slične kod terapije placebom i dutasteridom, a promene TSH nisu smatrane klinički značajnim. Ni u jednoj kliničkoj studiji nisu nađeni dokazi da dutasterid negativno utiče na funkciju tiroidne žlezde.

Neoplazma dojke:

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju, u kojem je izloženost dutasteridu bila 3374 pacijenat-godina, i u vreme registracije u 2-godišnjem otvorenom produžetku ispitivanja, opisana su 2 slučaja kancera dojke kod pacijenata tretiranih dutasteridom i 1 slučaj kod pacijenata koji su dobijali placebo. U dva četvorogodišnja klinička ispitivanja, CombAT i REDUCE, tokom kojih je izloženost dutasteridu iznosila 17489 pacijent-godina i izloženost kombinaciji tamsulosina i dutasterida 5027 pacijent-godina, nije bilo prijavljenih slučajeva kancera dojke ni u jednoj od ispitivanih grupa.

---

Trenutno nije jasno da li postoji uzročno-posledična povezanost između pojave kancera dojke kod muškaraca i dugotrajne primene dutasterida.

#### Uticao na muški fertilitet

Uticao dutasterida u dozi od 0,5 mg/dnevno na osobine sperme procenjivana je kod zdravih dobrovoljaca starosti od 18 do 52 godine (n=27 dutasterid, n=23 placebo) tokom 52 nedelje terapije i 24 nedelje praćenja posle terapije. U 52. nedelji, srednja vrednost procenta smanjenja u odnosu na početne vrednosti ukupnog broja spermatozoida iznosio je 23%, zapremine sperme 26% i motiliteta spermatozoida 18%, u grupi koja je koristila dutasterid, posle prilagođavanja na promene u odnosu na početne vrednosti u placebo grupi. Koncentracija spermatozoida i njihova morfologija nisu bili promenjeni. Posle 24 nedelje koliko je trajalo praćenje, prosečan procenat smanjenja ukupnog broja spermatozoida u grupi koja je koristila dutasterid ostao je 23% niži u odnosu na početne vrednosti. Dok su prosečne vrednosti svih parametara, u svim merenjima ostale u normalnom opsegu i nisu zadovoljile unapred određene kriterijume za klinički značajnu promenu (30%), kod dve osobe u grupi na dutasteridu došlo je do smanjenja broja spermatozoida većeg od 90% u odnosu na vrednosti u 52. nedelji, a delimični oporavak postignut je posle 24 nedelje praćenja. Mogućnost smanjenja muškog fertiliteta nije isključena.

#### Srčana insuficijencija:

U okviru četvorogodišnjeg BPH kliničkog ispitivanja, gde je dutasterid upotrebljen u kombinaciji sa tamsulosinom kod 4844 ispitanika muškog pola (CombAT kliničko ispitivanje) incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije u grupi kojoj je primenjena kombinovana terapija (14/1610, 0,9%) bila je viša nego u grupi kojoj je primenjena monoterapija; dutasterid (4/1623, 0,2%) i tamsulosin (10/1611, 0,6%).

U okviru drugog četvorogodišnjeg ispitivanja kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na kancer prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starosti između 50 i 60 godina ili između 3 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje) zabeležena je veća incidenca prijavljenih događaja srčane insuficijencije kod osoba kojima je primenjena terapija dutasteridom u dozi od 0,5 mg jednom dnevno (30/4105, 0,7%) u odnosu na osobe kojima je primenjen placebo (16/4126, 0,4%). *Post-hoc* analiza navedenog ispitivanja je pokazala veću incidencu prijavljenih događaja srčane insuficijencije kod osoba kojima je primenjena terapija dutasteridom uz istovremenu primenu antagonista alfa<sub>1</sub> adrenergičkih receptora (12/1152, 1,0%) u odnosu na osobe kojima je primenjena terapija dutasteridom bez primene antagonista alfa adrenergičkih receptora (18/2953, 0,6%), primenjen placebo i antagonisti alfa<sub>1</sub> adrenergičkih receptora (1/1399, <0,1%), ili primenjen placebo bez primene antagonista alfa<sub>1</sub> adrenergičkih receptora (15/2727, 0,6%).

#### Kancer prostate i tumori visokog stepena maligniteta

U okviru četvorogodišnjeg ispitivanja poređenja primene placeba i dutasterida kod 8231 ispitanika muškog pola starosti od 50 do 75 godina, s prethodno negativnim nalazom biopsije na kancer prostate i početnom PSA vrednošću između 2,5 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starosti između 50 i 60 godina ili između 3 nanograma/mL i 10,0 nanograma/mL za osobe muškog pola starijih od 60 godina (REDUCE ispitivanje), za 6706 ispitanika dobijeni su podaci nakon biopsije prostate (prvenstveno predviđene protokolom) i korišćeni za određivanje Gleason-ovog skora. U navedenom ispitivanju, kod 1517 ispitanika dijagnostikovao je kancer prostate. Većina kancera prostate otkrivenih biopsijom u obe ispitivane grupe bila je niskog stepena maligniteta (Gleason 5-6, 70%).



Veća incidenca kancera prostate Gleason-ove skale 8-10 zabeležena je u grupi ispitanika kojima je primenjen dutasterid (n=29, 0,9%) u odnosu na grupu kojoj je primenjen placebo (n=19, 0,6%) (p=0,15). U toku prve i druge godine ispitivanja, broj ispitanika sa kancerom prostate Gleason-ove skale 8-10 bio je sličan u grupi koja je uzimala dutasterid (n=17, 0,5%) i grupi koja je uzimala placebo (n=18, 0,5%). U toku treće i četvrte godine ispitivanja veći broj kancera prostate Gleason-ove skale 8-10 zabeležen je u grupi koja je uzimala dutasterid (n=12, 0,5%) u odnosu na grupu koja je dobijala placebo (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Ne postoje dostupni podaci o uticaju primene dutasterida nakon perioda od 4 godine kod muškaraca sa rizikom od razvoja kancera prostate. Procenat ispitanika kojima je dijagnostikovao kancer prostate Gleason-ove skale 8-10 bio je konzistentan u toku perioda ispitivanja (u toku prve i druge kao i treće i četvrte godine ispitivanja) u grupi koja je uzimala dutasterid (0,5% u toku celog perioda ispitivanja), dok je u grupi koja je dobijala placebo, procenat ispitanika kojima je dijagnostikovao kancer prostate Gleason-ove skale 8-10 bio je niži u toku treće i četvrte godine ispitivanja u odnosu na prvu i drugu godinu (<0,1% u odnosu na 0,5% redom) (videti odeljak 4.4.). Nije bilo razlike u incidenci pojave kancera prostate Gleason-ove skale 7-10 (p=0,81).

U toku četvorogodišnjeg BHP ispitivanja (CombAT) u okviru kog protokolom nije bila predviđena primena biopsije i u kom su sve dijagnoze kancera prostate zasnovane na nalazima biopsije na zahtev, stope kancera prostate Gleason-ove skale 8-10 bile su (n=8, 0,5%) za dutasterid, (n=11, 0,7%) za tamsulosin i (n=5, 0,3%) za kombinovanu terapiju.

Nije utvrđeno da li postoji uzročna povezanost primene dutasterida i pojave kancera prostate visokog maligniteta.

### ***Tamsulosin***

Tamsulosin povećava maksimalnu brzinu protoka urina. On ublažava opstrukciju tako što relaksira glatku muskulaturu prostate i mokraćne cevi, i na taj način ublažava opstruktivne simptome. Takođe poboljšava iritativne simptome, u čemu nestabilnost bešike igra važnu ulogu. Ovo dejstvo na opstruktivne i iritativne simptome se održava u toku dugoročne terapije. Potreba za kateterizacijom ili operacijom je značajno odložena.

Antagonisti  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora mogu da smanje krvni pritisak tako što smanjuju periferni otpor. U toku studija obavljenih sa tamsulosinom nije zapaženo smanjenje krvnog pritiska koje bi imalo klinički značaj.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Dokazana je bioekvivalentnost između tamsulosina-dutasterid i istovremene primene odvojenih kapsula dutasterida i tamsulosina.

Bioekvivalentnost pojedinačne doze ispitivana je pre uzimanja hrane (našte), kao i posle jela. Za tamsulosin komponentu tamsulosin-dutasterida zapaženo je smanjenje  $C_{max}$  od 30% posle jela u odnosu na našte. Hrana nije uticala na PIK tamsulosina.

### Resorpcija

#### Dutasterid

Nakon primene dutasterida u pojedinačnoj dozi od 0,5mg oralnim putem, vreme dostizanja maksimalne koncentracije dutasterida u serumu iznosi 1 do 3 sata. Apsolutna biološka raspoloživost je približno 60%. Hrana ne utiče na biološku raspoloživost dutasterida.

#### Tamsulosin

Tamsulosin se resorbuje iz creva i skoro je potpuno biološki raspoloživ. Brzina i stepen resorpcije tamsulosina su smanjeni kada se lek uzima u prvih 30 minuta posle jela. Uravnoteženost resorpcije može se poboljšati ako pacijent uvek uzima lek Duodart posle istog obroka. Izloženost tamsulosina u plazmi je proporcionalna dozi.

Posle pojedinačne doze tamsulosina primenjene posle jela, maksimalna koncentracija tamsulosina u plazmi postiže se posle oko 6 sati. U stanju dinamičke ravnoteže, koji se postiže posle 5 dana višekratnog doziranja, srednja vrednost  $C_{max}$  u stanju dinamičke ravnoteže, kod pacijenata je za oko dve trećine veća nego ona postignuta posle pojedinačne doze. Iako je ovo zapaženo kod starijih pacijenata, isti rezultati se očekuju i kod mladih pacijenata.

### Distribucija

#### Dutasterid

Dutasterid ima veliki volumen distribucije (300 do 500 L) i u visokom procentu se vezuje za proteine plazme (>99,5%). U skladu sa dnevnim doziranjem, koncentracije dutasterida u serumu dostižu 65% koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže nakon mesec dana, a približno 90% nakon tri meseca.

Koncentracije u serumu u stanju dinamičke ravnoteže ( $C_{ss}$ ) od približno 40 nanograma/mL, postižu se nakon 6 meseci primene 0,5mg dnevno. Prosečno izdvajanje dutasterida iz seruma u spermu iznosi 11,5%.

#### Tamsulosin

Oko 99% tamsulosina je kod muškaraca vezano za proteine plazme. Volumen distribucije je mali (oko 0,2 L/kg).

### Metabolizam

#### Dutasterid

Dutasterid se intenzivno metaboliše *in vivo*. *In vitro*, dutasterid se metaboliše pomoću citohroma P450 3A4 i 3A5 do tri monohidroksilna metabolita i jednog dihidroksilni metabolit.

Posle oralne upotrebe dutasterida u dozi od 0,5mg dnevno u stanju dinamičke ravnoteže, 1,0% do 15,4% (u proseku 5,4%) primenjene doze izlučuje se u obliku nepromenjenog dutasterida putem fecesa. Ostatak se izlučuje putem fecesa u obliku 4 glavna metabolita koji čine 39%, 21%, 7%, i 7% od unetog leka i 6 sporednih metabolita (manje od 5% svaki). U ljudskom urinu nepromenjeni dutasterid nađen je samo u tragovima (manje od 0,1% doze).

#### Tamsulosin

Kod ljudi ne postoji enantiomerska biokonverzija iz tamsulosin-hidrohlorida [R(-) izomer] u S(+) izomer.

---

Tamsulosin-hidrohlorid se intenzivno metaboliše pomoću enzima citohroma P450 u jetri i manje od 10% doze izlučuje se nepromenjeno urinom. Međutim, kod ljudi farmakokinetički profil metabolita nije utvrđen. *In vitro* rezultati pokazuju da su CYP3A4 i CYP2D6 uključeni u metabolizam tamsulosina, kao i manje učešće ostalih CYP izoenzima. Inhibicija enzima pomoću kojih se lek metaboliše u jetri može dovesti do povećane izloženosti tamsulosinu (vodeto odeljak 4.4 i 4.5). Metaboliti tamsulosin-hidrohlorida podležu ekstenzivnoj konjugaciji u glukuronide ili sulfate, pre nego što budu izlučeni putem bubrega.

### *Eliminacija*

#### Dutasterid

Eliminacija dutasterida je dozno zavisna i mogu se opisati dva paralelna puta eliminacije, jedan koji se može saturisati pri klinički relevantnim koncentracijama i drugi koji se ne može saturisati.

Pri niskim serumskim koncentracijama (manje od 3 nanograma/mL), dutasterid se brzo eliminiše kako putem eliminacije koja zavisi od koncentracije, tako i putem nezavisnim od koncentracije leka. Primenom pojedinačnih doza dutasterida od 5 mg ili manje, pokazana je brza eliminacija leka i kratko poluvreme eliminacije leka koji iznosi 3 do 9 dana.

Pri primeni leka u terapijskim koncentracijama, nakon ponovljenog doziranja od 0,5 mg dnevno, dominira sporiji, linearni put eliminacije i poluvreme eliminacije iznosi približno 3 do 5 nedelja.

#### Tamsulosin

Tamsulosin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem urina, pri čemu je oko 9% doze prisutno u obliku nepromenjene aktivne supstance.

Posle intravenske ili oralne primene formulacije tamsulosina koji se odmah oslobađa, poluvreme eliminacije u plazmi kreće se od 5 do 7 časova. Zbog farmakokinetike koju kontroliše brzina resorpcije kapsula tamsulosina sa odloženim oslobađanjem, očigledno poluvreme eliminacije tamsulosina primenjenog posle jela iznosi približno 10 časova, a u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 13 časova.

### *Stariji pacijenti*

#### Dutasterid

Farmakokinetika dutasterida ispitivana je kod 36 zdravih, muških ispitanika starosti između 24 i 87 godina, nakon primene pojedinačne doze od 5 mg dutasterida. Nije primećen značajan uticaj starosti pacijenta na izloženost dutasteridu, ali je poluvreme eliminacije dutasterida bilo kraće kod muškaraca mlađih od 50 godina. Nije utvrđena statistički značajna razlika u poluvremenu eliminacije leka između starosne grupe 50 do 69 godina i grupe sa osobama starijim od 70 godina.

#### Tamsulosin

Unakrsna studija poređenja ukupne izloženosti tamsulosin-hidrohloridu (PIK) i poluvremena eliminacije, pokazala je da farmakokinetička dispozicija tamsulosin-hidrohlorida može biti neznatno produžena kod starijih muškaraca u odnosu na mlađe, zdrave muške dobrovoljce. Intrinzički klirens nezavistan je od vezivanja tamsulosin-hidrohlorida za AAG, ali se s godinama smanjuje, pa je ukupna izloženost (PIK) do 40% veća kod ispitanika starosti od 55 do 75 godina u poređenju sa ispitanicima starosti 20 do 32 godine.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

#### Dutasterid

Nije ispitan uticaj bubrežne insuficijencije na farmakokinetiku dutasterida. Međutim, u humanom urinu, u stanju dinamičke ravnoteže pronađeno je manje od 0,1% koncentracije doze od 0,5 mg dutasterida, stoga se ne očekuje klinički značajno povećanje koncentracije dutasterida u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

#### Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosin-hidrohlorida bila je poređena kod 6 ispitanika sa blagim do umerenim ( $30 \leq CL_{cr} < 70$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ili umerenim do teškim ( $10 \leq CL_{cr} < 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) poremećajem funkcije bubrega i 6 zdravih ispitanika ( $CL_{cr} > 90$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Iako je primećena promena ukupne koncentracije tamsulosin-hidrohlorida u plazmi kao rezultat drugačijeg vezivanja za AAG, koncentracija slobodnog (aktivnog) tamsulosin-hidrohlorida, kao i intrinzički klirens, ostali su relativno konstantni. Zbog toga, pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega ne zahtevaju prilagođavanje doze kapsula tamsulosin-hidrohlorida. Međutim, pacijenti sa terminalnom renalnom insuficijencijom ( $CL_{cr} < 10$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) nisu ispitivani.

### *Oštećenje funkcije jetre*

#### Dutasterid

Nije ispitan uticaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku dutasterida (videti odeljak 4.3). Kako se dutasterid uglavnom eliminiše metaboličkim putem, očekuje se da će kod navedenih pacijenata biti povećana koncentracija dutasterida u plazmi, a poluvreme eliminacije dutasterida produženo (videti odeljak 4.2 i odeljak 4.4).

#### Tamsulosin

Farmakokinetika tamsulosin-hidrohlorida bila je poređena kod 8 ispitanika sa umerenom disfunkcijom jetre (Child-Pugh-ova klasifikacija: stepen A i B) i 8 zdravih ispitanika. Dok je promena ukupne koncentracije tamsulosin-hidrohlorida u plazmi zapažena kao rezultat promene u vezivanju za alfa-1 kiseli glikoprotein, koncentracija slobodnog (aktivnog) tamsulosin-hidrohlorida ne menja se značajno, dok se intrinzički klirens slobodnog tamsulosin-hidrohlorida menja samo umereno (32%). Dakle, pacijenti sa umerenom disfunkcijom jetre ne zahtevaju prilagođavanje doze tamsulosin-hidrohlorida. Tamsulosin-hidrochlorid nije ispitivan kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinička ispitivanja sa lekom Duodart nisu sprovedena. Pojedinačno dutasterid i tamsulosin-hidrochlorid bili su opsežno ispitivani u studijama toksičnosti na životinjama i rezultati su bili u skladu sa poznatim farmakološkim dejstvima inhibitora 5 alfa-reduktaze i antagonistima alfa<sub>1</sub> adrenergičkih receptora. U daljem tekstu date su postojeće informacije o pojedinačnim lekovima.

#### *Dutasterid*

Dosadašnja ispitivanja opšte toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu ukazala na poseban rizik primene kod ljudi.

Studije reproduktivne toksičnosti sprovedene na mužjacima pacova, pokazale su smanjenje težine prostate i semenih kesica, smanjenu sekreciju pomoćnih genitalnih žlezda i redukciju pokazatelja plodnosti (usled farmakološkog efekta dutasterida). Nije poznata klinička relevantnost navedenih podataka.

Kao i kod primene drugih inhibitora 5-alfa reduktaze, primećena je feminizacija fetusa muškog pola kod pacova i kunića nakon primene dutasterida tokom gestacije. Dutasterid je detektovan u krvi ženki pacova nakon ukrštanja sa mužjacima koji su primali dutasterid. Nakon primene dutasterida tokom gestacije kod primata, nije primećena feminizacija fetusa muškog pola pri koncentracijama u krvi značajno većim od onih koje se mogu javiti u ljudskoj spermi. Malo je verovatno da će se javiti neželjena dejstva kod fetusa muškog pola usled prenosa dutasterida putem sperme.

### *Tamsulosin*

Studije opšte toksičnosti i genotoksičnosti nisu pokazale nikakav poseban rizik za ljude osim onog koji je vezan za farmakološke osobine tamsulosina.

U studijama kancerogenosti na pacovima i miševima, tamsulosin-hidrohlorid je doveo do povećanja incidence proliferativnih promena mlečnih žlezda kod ženki. Navedeni nalazi, koji su verovatno rezultat hiperprolaktinemije i javljaju se samo pri visokim dozama, nisu smatrani klinički relevantnim.

Visoke doze tamsulosin-hidrohlorida dovele su do reverzibilnog smanjenja fertiliteta kod mužjaka pacova kao posledica promene sadržaja sperme ili poremećaja ejakulacije. Dejstvo tamsulosina na broj spermatozoida ili njihovu funkciju nije proučavano.

Primena tamsulosin-hidrohlorida kod skotnih ženki pacova i kunića u dozama koje su veće od terapijskih, nisu pokazale znakove oštećenja fetusa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Tvrda želatinska kapsula:*

##### Sastav tela kapsule:

- Hipromeloza
- Karaginan (E407)
- Kalijum-hlorid
- Titan-dioksid (E171)
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
- Karnauba vosak
- Skrob, kukuruzni
- Voda, prečišćena.

##### Sastav kape kapsule:

- Karaginan (E407)
- Kalijum-hlorid
- Titan-dioksid (E171)
- Sunset Yellow (E110)
- Voda, prečišćena
- Hipromeloza

Karnauba vosak  
Skrob, kukuruzni  
Boja za štampu kapsula, tvrdih:  
Crno mastilo (SW-9010):  
Šelak  
Propilenglikol  
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172).  
Crno mastilo (SW-9008):  
Šelak  
Propilenglikol  
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)  
Kalijum-hidroksid.

*Sadržaj meke kapsule dutasterida:*

Rastvor za punjenje kapsule:  
Mono-di-glicerid kaprilne/kaprinske kiseline  
Butilhidroksitoluen (E321).  
Telo i kapa kapsule, meke:  
Želatin  
Glicerol  
Titan-dioksid (E171)  
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)  
Trigliceridi srednje dužine lanca  
Lecitin (može da sadrži ulje soje).

*Pelete sa tamsulosin-hidrohloridom:*

Jezgro pelete:  
Celuloza, mikrokristalna  
Metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30% (takođe sadrži polisorbata 80 i natrijum laurilsulfat)  
Talk  
Trietilcitrat.  
Obloga pelete:  
Metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30% (takođe sadrži polisorbata 80 i natrijum laurilsulfat)  
Talk  
Trietilcitrat

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

---

#### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30° C.

#### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Neprovodne, bele boce od HDPE, zatvorene sigurnosnim zatvaračem za decu od polipropilena, sa oblogom od zatopljene polietilenske folije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi plastična boca zapremine 100 mL sa 30 kapsula, tvrdih i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

S obzirom da se dutasterid resorbuje preko kože, potrebno je izbegavati kontakt sa oštećenim kapsulama. Potrebno je odmah oprati sapunom i vodom kontaktnu površinu, ukoliko dođe do kontakta sa oštećenom kapsulom (videti odeljak 4.4).

Odlaganje i uništavanje neiskorišćenog leka vrši se u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

GLAXOSMITHKLINE D.O.O. BEOGRAD - NOVI BEOGRAD

Omladinskih brigada 88, Beograd

#### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

515-01-3335-10-001

515-01-04382-15-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

05.05.2011.

31.10.2016.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2016.