

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm 0,5 mg / 0,4 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg dutasterido ir 0,4 mg tamsulozino hidrochlorido (atitinkančio 0,367 mg tamsulozino).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Kiekvienoje kapsulėje yra sojų lecitino ir propilenglikolio.

Kiekvienoje šio vaistinio preparato kietojoje kapsulėje yra 299,46 mg propilenglikolio, tai atitinka 4,27 mg/kg.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm yra pailgos, kietosios želatinos kapsulės, maždaug 24,2 mm x 7,7 mm, kurių korpusas yra rudas, o dangtelis smėlio spalvos. Ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C001“.

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tamsulozino hidrochlorido modifikuoto atpalaidavimo granulių ir viena dutasterido minkštoji želatinos kapsulė.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vidutinio sunkumo ar sunkių gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH) simptomų gydymas.

Ūminio šlapimo susilaikymo (ŪŠS) rizikos ir chirurginio gydymo poreikio mažinimas pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunkūs GPH simptomai.

Informaciją apie gydomąjį poveikį ir klinikiniuose tyrimuose tirtas pacientų populiacijas žr. 5.1 skyriuje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems (įskaitant senyviems)

Rekomenduojama Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm dozė yra viena kapsulė (0,5 mg/0,4 mg) per parą.

Jei vartojamas dviejų atskirų vaistinių preparatų derinys, kad būtų paprasčiau, jei tinka, Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm galima vartoti vietoj kartu vartojamų dutasterido ir tamsulozino hidrochlorido vaistinių preparatų.

Jeigu atsižvelgiant į klinikinę būklę tinka, galima apsvarstyti tiesioginį monoterapijos dutasteridu ar tamsulozino hidrochloridu pakeitimą Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm.

Sutrikusi inkstų funkcija

Inkstų funkcijos sutrikimo poveikis dutasterido ir tamsulozino derinio farmakokinetikai netirtas. Dozės keisti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nenumatyta (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimo poveikis dutasterido ir tamsulozino derinio farmakokinetikai netirtas, todėl gydyti pacientus, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijos pacientams (jaunesniems kaip 18 metų) dutasterido ir tamsulozino derinio vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pacientams reikia pasakyti, kad kiekvieną dieną nurytų po vieną visą kapsulę, praėjus maždaug 30 minučių po tokio pat maisto pavalgymo. Kapsulių negalima kramtyti ar atidaryti. Susilietus su dutasterido kietojoje kapsulėje esančiu turiniu, gali pasireikšti burnos ir ryklės gleivinės dirginimas.

4.3 Kontraindikacijos

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartoti negalima:

- moterims, vaikams ir paaugliams (žr. 4.6 skyrių);
- pacientams, kuriems padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, kitiems 5 alfa reduktazės inhibitoriams, sojai, žemės riešutams arba bet kuriai kitai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ortostatinė hipotenzija;
- pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymas deriniu gali būti skiriamas, tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį dėl galimo nepageidaujama reiškinių (įskaitant širdies nepakankamumo) rizikos padidėjimo bei įvertinus kitas gydymo, įskaitant monoterapijos, galimybes.

Prostatos vėžys ir didelio laipsnio navikai

Ketverius (4) metus trukusio, keliuose centruose atlikto, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo *REDUCE* tyrimo metu buvo tirtas 0,5 mg dutasterido paros dozės poveikis pacientams, kuriems yra didelė prostatos vėžio rizika (įskaitant 50-75 metų vyrus, kurių PSA koncentracijos buvo nuo 2,5 iki 10 ng/ml ir, prieš priimančią tyrimą, 6 mėnesių laikotarpiu buvo neigiami prostatos biopsijos rezultatai), palyginti su placebo. Šio tyrimo duomenys atskleidė 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžio dažnio padidėjimą dutasteridu gydytiems vyrams (n = 29, 0,9 %), palyginti su placebo (n = 19, 0,6 %). Dutasterido ryšys su 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžiu yra neaiškus. Todėl Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojančius vyrus reikia reguliariai tirti dėl prostatos vėžio (žr. 5.1 skyrių).

Prostatos specifinis antigenas (PSA)

Diagnozuojant prostatos vėžį, labai svarbu yra matuoti prostatos specifinio antigeno (PSA) koncentraciją serume. Po 6 gydymo Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm mėnesių vidutinės PSA koncentracijos serume sumažėja maždaug 50 %.

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojantiems pacientams po 6 gydymo Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm mėnesių reikia išmatuoti naują pradinę PSA. Vėliau rekomenduojama reguliariai matuoti PSA koncentracijas. Bet koks patvirtintas PSA koncentracijos padidėjimas vartojant Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, palyginti su mažiausia PSA koncentracija, gali būti prostatos vėžio arba nedrausmingumo gydantis Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm požymis ir turi būti atidžiai įvertintas net tuo atveju, kai koncentracijos atitinka normalias vyrams, nevartojantiems 5 alfa reduktazės inhibitorių (žr. 5.1 skyrių). Vertinant paciento, vartojančio dutasteridą, PSA koncentracijos rodmenis, juos reikia palyginti su pirmiau išmatuotomis PSA koncentracijomis.

Išmatavus naują pradinę PSA koncentraciją, gydymas Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm netrukdo naudoti PSA kaip priemonės, padedančios diagnozuoti prostatos vėžį.

Nutraukus gydymą, bendroji PSA koncentracija serume per 6 mėnesius vėl tampa pradinio dydžio. Laisvojo ir bendrojo PSA santykis būna pastovus net veikiant Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm. Jeigu gydytojas nusprendžia apskaičiuoti laisvojo PSA procentinę dalį, kad būtų lengviau diagnozuoti prostatos vėžį vyrui, gydomam Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, šio rodmens koreguoti nebūtina.

Prieš pradėdamas gydymą Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, pacientams reikia atlikti digitalinį tiesiosios žarnos tyrimą, o taip pat kitais būdais ištirti, ar pacientas neserga prostatos vėžiu ir ar jam nėra kitų būklių, kurios gali sukelti tokius pat simptomus, kaip GPH, o vėliau tokius tyrimus periodiškai kartoti.

Nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai

Remiantis dviejų 4 metus trukusių klinikinių tyrimų duomenimis, širdies nepakankamumo (bendra sąvoka, apibrėžianti pasireiškusius, visų pirma širdies nepakankamumo ir stazinio širdies nepakankamumo reiškinius) dažnis buvo nežymiai didesnis tiriamųjų, dutasteridą vartojusių kartu su alfa₁ adrenoreceptorių blokatoriumi, visų pirma tamsuloziniu, grupėje nei tiriamųjų, nevartojusių tokio derinio. Vis dėlto šių tyrimų duomenimis, širdies nepakankamumo dažnis buvo mažesnis visose gydymo aktyviu vaistiniu preparatu grupėse, palyginti su placebo grupe, o kiti turimi dutasterido ar alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių vartojimo duomenys nepatvirtina išvados, kad širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika padidėja (žr. 5.1 skyrių).

Krūties navikai

Gauta retų pranešimų, kad vyrams, vartojantiems dutasteridą klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinkas, buvo diagnozuotas krūties vėžys. Vis dėlto epidemiologijos tyrimai atskleidė, kad krūties vėžio atsiradimo rizika 5 alfa reduktazės inhibitoriais gydomiems vyrams nepadidėja (žr. 5.1 skyrių). Gydytojai turi pasakyti savo pacientams, kad jie nedelsdami praneštų apie visus jų krūtų audinio pokyčius, pavyzdžiui, gumbelius arba išskyras iš spenelių.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientus, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 10 ml/min.), gydyti reikia atsargiai, nes tyrimų su tokiais pacientais neatlikta.

Hipotenzija

Ortostatinė hipotenzija. Vartojant tamsuloziną, kaip ir kitokius alfa₁ adrenoreceptorių blokatorius, gali sumažėti kraujospūdis ir dėl to retais atvejais pacientai gali apalpti. Pradedant gydymą Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, pacientams reikia pasakyti, kad pajutus pirmuosius ortostatinės hipotenzijos požymius (svaigulį, silpnumą), pasėdėtų arba pagulėtų, kol simptomai išnyks.

Kad ortostatinės hipotenzijos atsiradimo tikimybė būtų kuo mažesnė, prieš padedant gydymą FDE5 inhibitoriais, paciento, vartojančio alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių, hemodinamika turi būti stabili. Simptominė hipotenzija. Skiriant alfa adrenoreceptorių blokatorių, įskaitant tamsuloziną, vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais (pvz.: sildenafiliu, tadafiliu, vardenafiliu), gydyti reikia atsargiai. Ir alfa₁ adrenoreceptorių blokatoriai, ir FDE5 inhibitoriai plečia kraujagysles, todėl gali mažinti kraujospūdį. Šių dviejų grupių vaistinių preparatų vartojimas kartu gali sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.5 skyrių).

Suglebusios rainelės sindromas operacijos metu

Kataraktos chirurginės operacijos metu kai kuriems tamsulozinu gydomiems arba anksčiau gydytiems pacientams pasireiškė operacijos laikotarpiu suglebusios rainelės sindromas (angl. *Intraoperative Floppy Iris syndrome [IFIS]* – vienas mažo vyzdžio sindromo variantų). *IFIS* gali didinti akių komplikacijų riziką operacijos metu ir po operacijos. Todėl nerekomenduojama pradėti gydyti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm pacientus, kuriems numatytas kataraktos chirurginis gydymas.

Tiriant prieš operaciją, kataraktą operuosiantis chirurgas ir akių gydytojų komanda turi įvertinti, ar pacientai, kuriems planuojamas kataraktos chirurginis gydymas, šiuo metu yra gydomi arba anksčiau buvo gydyti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, ir užtikrinti, kad būtų prieinamos reikiamos priemonės, kurias būtų galima taikyti *IFIS* operacijos metu.

Manoma, kad naudinga nutraukti tamsulozino vartojimą, likus 1-2 savaitėms iki kataraktos chirurginio gydymo, bet gydymo nutraukimo nauda ir trukmė prieš kataraktos chirurginį gydymą neįrodyta.

Nesandarios kapsulės

Dutasteridas absorbuojamas per odą, todėl moterys, vaikai ir paaugliai turi vengti kontakto su nesandaria kapsule (žr. 4.6 skyrių). Jeigu buvo sąlytis su nesandaria kapsule, paveiktą vietą reikia nedelsiant plauti muilu ir vandeniu.

CYP3A4 ir CYP2D6 inhibitoriai

Tamsulozino ekspozicija gali padidėti tamsulozino hidrochloridą vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu), mažesniu mastu ekspozicija gali padidėti vartojant kartu su stipraus poveikio CYP2D6 inhibitoriais (pvz., paroksetinu) (žr. 4.5 skyrių). Todėl tamsulozino hidrochlorido nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie gydomi stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais, ir reikia atsargiai vartoti pacientams, kurie yra gydomi vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, stipraus poveikio ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitoriais, CYP3A4 ir CYP2D6 inhibitorių deriniais, arba pacientus, kurių organizme CYP2D6 veikiamas metabolizmas yra silpnas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Dutasterido ir tamsulozino derinio tyrimų su pacientais, sergančiais kepenų liga, neatlikta. Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartoti pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dutasterido ir tamsulozino derinio sąveikos tyrimų su kitais vaistiniais preparatais neatlikta. Toliau pateikti duomenys atspindi informaciją apie atskirai vartojamas sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

Dutasteridas

Informaciją apie PSA koncentracijos serume sumažėjimą gydant dutasteridu ir prostatos vėžio nustatymo rekomendacijas žr. 4.4 skyriuje.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dutasterido farmakokinetikai

Didžiausia dalis dutasterido eliminuojama metabolizmo būdu. Tyrimai *in vitro* rodo, kad šios medžiagos metabolizmą veikia CYP3A4 ir CYP3A5. Oficialių sąveikos tyrimų su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais neatlikta. Vis dėlto farmakokinetikos populiacijoje tyrimo duomenimis, mažam skaičiui pacientų kartu vartojant verapamilį ar diltiazemą (vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai ir P-glikoproteino inhibitoriai), dutasterido koncentracijos serume buvo atitinkamai vidutiniškai nuo 1,6 iki 1,8 karto didesnės nei kitų pacientų.

Ilgalaikis dutasterido derinių su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra stipraus poveikio CYP3A4 izofermento inhibitoriai (pvz.: ritonaviru, indinaviru, nefazodonu, itrakonazolu, per burną vartojamu ketokonazolu), vartojimas gali padidinti dutasterido koncentracijas serume. Papildomo 5 alfa reduktazės slopinimo, padidėjus dutasterido ekspozicijai, nesitikima. Vis dėlto, pasireiškus nepageidaujamam poveikiui, galima apgalvotai dozuoti dutasteridą rečiau. Reikia pažymėti, kad dėl izofermentų slopinimo ilgas pusinės eliminacijos periodas gali papildomai pailgėti ir gali prireikti ilgesnio kaip 6 mėnesių šio derinio vartojimo, kol vėl bus pasiekta pusiausvyros apykaita.

Pavartojus 12 g kolestiramino praėjus vienai valandai po vienkartinės 5 mg dutasterido dozės pavartojimo, dutasterido farmakokinetika nepakito.

Dutasterido poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Remiantis mažo dviejų savaitių trukmės tyrimo (n = 24), kuriame dalyvavo sveiki vyrai, duomenimis, dutasteridas (0,5 mg per parą) nedarė poveikio tamsulozino ar terazozino farmakokinetikai. Be to, šio tyrimo metu nepastebėta farmakodinaminės sąveikos požymių.

Dutasteridas neveikia varfarino ar digoksino farmakokinetikos. Tai rodo, kad dutasteridas neslopina ir nesužadina CYP2C9 ar nešiklio P-glikoproteino. Sąveikos tyrimai *in vitro* rodo, kad dutasteridas neslopina CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 fermentų.

Tamsulozinas

Tamsulozino hidrochlorido vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie mažina kraujospūdį, įskaitant anestetikus, FDE5 inhibitorius ir kitokius alfa₁ adrenoreptorių blokatorius, gali sustiprinti hipotenzinį poveikį. Dutasterido ir tamsulozino derinio negalima vartoti kartu su kitais alfa₁ adrenoreptorių blokatoriais.

Tamsulozino hidrochloridą vartojant kartu su ketokonazolu (stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi), tamsulozino hidrochlorido C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 2,2 ir 2,8 karto. Tamsulozino hidrochloridą vartojant kartu su paroksetinu (stipraus poveikio CYP2D6 inhibitoriumi), tamsulozino hidrochlorido C_{max} ir AUC padidėjo atitinkamai 1,3 ir 1,6 karto. Panašaus ekspozicijos padidėjimo tikimasi ir vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi pacientams, kurių organizme CYP2D6 veikiamas metabolizmas yra silpnas, palyginti su tais, kurių organizme metabolizmas yra stiprus. CYP3A4 ir CYP2D6 inhibitorių vartojimo kartu su tamsulozino hidrochloridu klinikinių tyrimų neatlikta, vis dėlto gali reikšmingai padidėti tamsulozino ekspozicija (žr. 4.4 skyrių).

Tamsulozino hidrochloridą (0,4 mg) vartojant kartu su cimetidinu (400 mg kas šešias valandas šešias paras), tamsulozino hidrochlorido klirensas sumažėjo (26 %), o AUC padidėjo (44 %). Dutasterido ir tamsulozino derinį vartojant kartu su cimetidinu, reikia imtis atsargumo priemonių.

Išsamių tamsulozino hidrochlorido sąveikos su varfarinu tyrimų neatlikta. Remiantis ribotais tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, galutinių išvadų pateikti negalima. Vis dėlto diklofenakas ir varfarinas

gali greitinti tamsulozino eliminaciją. Tamsulozino hidrochloridą vartojant kartu su varfarinu, reikia imtis atsargumo priemonių.

Tamsulozino hidrochlorido sąveikos su kartu vartojamais atenololiu, enalaprilium, nifedipinu ar teofilinu nepastebėta. Kartu su furozemidu vartojamo tamsulozino koncentracijos plazmoje sumažėja, bet lieka normos ribose ir dozės dėl to keisti nebūtina.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, diazepamams, propranololis, trichlormetiazidas, chlormadinonas, amitriptilinas, diklofenakas, glibenklamidas ar simvastatinas neveikė laisvos tamsulozino frakcijos koncentracijų žmogaus plazmoje. Tamsulozinas taip pat neveikė laisvos diazepamams, propranololio, trichlormetiazido ar chlormadinono frakcijos koncentracijų plazmoje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm negalima vartoti moterims. Dutasterido ir tamsulozino derinio poveikio nėštumui, žindymui ar vaisingumui tyrimų neatlikta. Toliau pateikti duomenys atitinka informaciją, gautą iš tyrimų, atliktų su atskiromis veikliosiomis medžiagomis, esančioms vaistinio preparato sudėtyje (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas

Dutasteridas, kaip ir kiti 5 alfa reduktazės inhibitoriai, slopina testosterono vartimą dihidrotestosteronu ir gali, jeigu būtų skiriamas moterims, kurios nešioja vyriškos lyties vaisių, slopinti vaisiaus išorinių lytinių organų vystymąsi (žr. 4.4 skyrių). Dutasteridą vartojančių tiriamųjų spermoje buvo aptiktas mažas dutasterido kiekis. Nežinoma, ar vyriškos lyties vaisius gali būti nepageidaujamai paveiktas į nėščios moters organizmą patekus paciento, vartojančio dutasteridą, spermą (didžiausia rizika per pirmąsias 16 nėštumo savaitių).

Kaip ir vartojant visus 5 alfa reduktazės inhibitorius, jeigu paciento partnerė yra arba gali būti nėščia, pacientui rekomenduojama apsaugoti partnerę nuo spermą patekimo, naudojant prezervatyvą.

Vaikingoms žiurkėms ir triušiams vartojant tamsulozino hidrochloridą, kenksmingo poveikio vaisiui nepastebėta.

Informaciją apie ikiklinikinių tyrimų duomenis žr. 5.3 skyriuje.

Žindymas

Nežinoma, ar dutasterido arba tamsulozino išsiskiria į motinos pieną.

Vaisingumas

Buvo pranešta, kad dutasteridas veikia sveikų vyrų spermą savybes (sumažėja spermatozoidų kiekis, spermą tūris ir spermatozoidų judrumas) (žr. 5.1 skyrių). Galimo vyrų vaisingumo sumažėjimo paneigti negalima.

Tamsulozino hidrochlorido poveikis spermatozoidų kiekiui ar spermatozoidų funkcijai netirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dutasterido ir tamsulozino derinio poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto pacientams reikia pasakyti, kad vartojant Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, gali atsirasti simptomų, susijusių su ortostatine hipotenzija, pavyzdžiui, svaigulys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Čia pateikti *CombAT* (angl. *the Combination of Avodart and Tamsulosin* – Avodart ir tamsulozino derinio) tyrimo 4 metų analizės duomenys. Šio tyrimo metu 0,4 mg dutasterido vartojimas kartu su 0,5 mg tamsulozino vieną kartą per parą ketverius metus buvo palygintas su monoterapija. Nustatytas dutasterido ir tamsulozino derinio biologinis ekvivalentiškumas su kartu vartojamais dutasteridu ir tamsulozino (žr. 5.2 skyrių). Taip pat pateikta informacija apie abiejų veikliųjų medžiagų (dutasterido ir tamsulozino) sukeltus nepageidaujamus reiškinius. Pažymėtina, kad ne apie visus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos buvo pranešta vartojant atskiras veikliąsias medžiagas, buvo pranešta ir vartojant dutasterido ir tamsulozino derinio ir jie yra įtraukti į informaciją vaistinių preparatų skiriančiam gydytojui.

CombAT tyrimo 4 metų duomenys rodo, kad bet kurių nepageidaujamų reiškinių, kurie tyrėjo nuomone buvo susiję su vaistiniu preparatu, dažnis pirmaisiais, antraisiais, trečiaisiais ir ketvirtaisiais gydymo metais buvo atitinkamai 22 %, 6 %, 4 % ir 2 % vartojant dutasterido ir tamsulozino derinį, o monoterapijos dutasteridu atveju – 15 %, 6 %, 3 % ir 2 % ir monoterapijos tamsulozino atveju – 13 %, 5 %, 2 % ir 2 %. Didelis nepageidaujamų reiškinių dažnis gydymo vaistinių preparatų vartojimo kartu grupėje pirmaisiais gydymo metais buvo dėl didesnio reprodukcijos sutrikimų dažnio, ypač ejakuliacijos sutrikimų, stebėtų šioje grupėje.

Nepageidaujami reiškiniai, kurie tyrėjo nuomone buvo susiję su vaistiniu preparatu, pasireiškę 1 % ar didesniu dažnumu per pirmuosius gydymo metus *CombAT* tyrimo, *GPH* monoterapijos klinikinio tyrimo ir *REDUCE* tyrimo metu, pateikti toliau esančioje lentelėje.

Be to, toliau nurodytas tamsulozino nepageidaujamas poveikis yra pagrįstas turima vieša informacija. Skiriant kombinuotą gydymą, nepageidaujamų reiškinių dažnis gali padidėti.

Klinikinių tyrimų metu nustatytas nepageidaujamų reakcijų dažnis: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Kiekvienos organų sistemų klasės grupėje nepageidaujamas poveikis išvardytas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemos klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dutasteridas+ tamsulozinas ^a	Dutasteridas	Tamsulozinas ^c
Nervų sistemos sutrikimai	Apalpinimas	-	-	Retas
	Svaigulys	Dažnas	-	Dažnas
	Galvos skausmas	-	-	Nedažnas
Širdies sutrikimai	Širdies nepakankamumas (bendra sąvoka ¹)	Nedažnas	Nedažnas ^d	-
	Palpitacijos	-	-	Nedažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Ortostatinė hipotenzija	-	-	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Rinitas	-	-	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas	-	-	Nedažnas
	Viduriavimas	-	-	Nedažnas
	Pykinimas	-	-	Nedažnas
	Vėmimas	-	-	Nedažnas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Angioneurozinė edema	-	-	Retas
	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas	-	-	Labai retas
	Dilgėlinė	-	-	Nedažnas
	Išbėrimas	-	-	Nedažnas
	Niežėjimas	-	-	Nedažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Priapizmas	-	-	Labai retas
	Impotencija ³	Dažnas	Dažnas ^b	-
	Lytinio potraukio pokytis (sumažėjimas) ³	Dažnas	Dažnas ^b	-
	Ejakuliacijos sutrikimai ^{3^}	Dažnas	Dažnas ^b	Dažnas
	Krūtų sutrikimai ²	Dažnas	Dažnas ^b	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	-	-	Nedažnas

^a Dutasteridas + tamsulozinas. Remiantis *COMBAT* tyrimo duomenimis, šių nepageidaujamų reiškinių dažnis mažėja gydymo metu (nuo pirmųjų iki ketvirtųjų gydymo metų).

^b Dutasteridas. Remiantis GPH monoterapijos klinikinių tyrimų duomenimis.

^c Tamsulozinas. Remiantis tamsulozino ES pagrindiniais saugumo duomenimis.

^d *REDUCE* tyrimas (žr. 5.1 skyrių).

¹ Bendra širdies nepakankamumo sąvoka apima stazinį širdies nepakankamumą, širdies nepakankamumą, kairiojo skilvelio nepakankamumą, ūminį širdies nepakankamumą, kardiogeninį šoką, ūminį kairiojo skilvelio nepakankamumą, dešiniojo skilvelio nepakankamumą, ūminį dešiniojo skilvelio nepakankamumą, skilvelių nepakankamumą, širdies ir plaučių nepakankamumą, kongestinę (stazinę) kardiomiopatiją.

² Apima krūtų jautrumą ir krūtų padidėjimą.

³ Šie lytinės funkcijos nepageidaujami reiškiniai yra susiję su gydymu dutasteridu (įskaitant monoterapiją ir vartojimą kartu su tamsuloziniu). Šie nepageidaujami reiškiniai gali tęstis ir baigus gydymą. Dutasterido įtaka tokiam užsitęsimui nežinoma.

[^] Apima spermės kiekio sumažėjimą.

KITI DUOMENYS

REDUCE tyrimas atskleidė didesnę 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžio dažnį dutasteridu gydytiems vyrams, palyginti su vartojusiais placebo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Ar šio tyrimo duomenims turėjo įtakos prostatos tūrį mažinantis dutasterido poveikis ar su tyrimu susiję veiksniai, nenustatyta.

Klinikinių tyrimų metu ir vartojant vaistinį preparatą po jo patekimo į rinką buvo pranešta apie krūties vėžį vyrams (žr. 4.4 skyrių).

Stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką duomenys

Po vaistinio preparato patekimo į rinką visame pasaulyje nepageidaujami reiškiniai buvo nustatyti, remiantis savanoriškais pranešimais, todėl tikslus jų dažnis nežinomas.

Dutasteridas

Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: Alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą, niežėjimą, dilgėlinę, lokalią edemą ir angioneurozinę edemą.

Psichikos sutrikimai

Dažnis nežinomas: Depresija.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: Alopecija (visų pirma kūno plaukų slinkimas), hipertrichoze.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Dažnis nežinomas: Sėklidžių skausmas ir sėklidžių patinimas.

Tamsulozinas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką pranešta apie su alfa₁ adrenoreceptorių blokatoriais, įskaitant tamsuloziną, susijusį operacijos laikotarpiu suglebusios rainelės sindromą (angl. *Intraoperative Floppy Iris syndrome [IFIS]* – tai yra vienas mažo vyzdžio sindromo variantų), pasireiškusį kataraktos chirurginio gydymo metu (žr. 4.4 skyrių).

Be to, gauta pranešimų apie su tamsulozino vartojimu susijusius prieširdžių virpėjimą, aritmiją, tachikardiją, dusulį, kraujavimą iš nosies, matomo vaizdo neryškumą, regėjimo sutrikimą, daugiaformę eritemą, eksfoliacinį dermatitą, ejakuliacijos sutrikimą, retrogradinę ejakuliaciją, ejakuliacijos nepakankamumą ir burnos džiūvimą. Tikslaus šių reiškinių dažnio ir tamsulozino įtakos jų atsiradimui įvertinti negalima.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt/>).

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie dutasterido ir tamsulozino derinio perdozavimą negauta. Toliau esanti informacija atitinka duomenis, gautus apie atskiras vaistinio preparato sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

Dutasteridas

Remiantis tyrimų su savanoriais duomenimis, 7 paras vieną kartą per parą vartojant iki 40 mg dutasterido paros dozes (80 kartų didesnes už gydomąją dozę), reikšmingų saugumo problemų nekilo. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, tiriamiesiems 6 mėnesius vartojant 5 mg paros dozes, papildomo nepageidaujamo poveikio, kitokio nei buvo nustatytas vartojant gydomąsias 0,5 mg dozes, nepasireiškė. Perdozavus dutasterido, specialaus priešnuodžio nėra, todėl įtarus perdozavimą, reikia skirti atitinkamą simptominių ir palaikomąjį gydymą.

Tamsulozinas

Pranešta apie ūmų apsinuodijimą 5 mg tamsulozino hidrochlorido doze. Pasireiškė ūmi hipotenzija (sistolinis kraujospūdis 70 mm Hg), vėmimas ir viduriavimas, kurie buvo gydomi atstatant netekto skysčio kiekį ir pacientą buvo galima tą pačią dieną išleisti iš ligoninės. Po perdozavimo pasireiškus ūmiai hipotenzijai, reikia palaikyti kardiovaskulinę funkciją. Kraujospūdį ir širdies susitraukimų dažnį galima normalizuoti paguldžius pacientą. Jeigu tai nepadeda, reikia padidinti skysčių suvartojimą ir, jeigu būtina, skirti vazopresorių (kraujagysles sutraukiančių vaistinių preparatų). Reikia stebėti inkstų funkciją ir skirti bendrąsias palaikomąsias priemones. Nesitikima, kad būtų veiksminga dializė, nes labai daug tamsulozino prisijungia prie plazmos baltymų.

Galima skirti absorbciją mažinančias priemones (pvz., sužadinti vėmimą). Jeigu buvo išgertas didelis vaistinio preparato kiekis, galima plauti skrandį, skirti aktyvintosios anglies ir osmozinių vidurių laisvinamųjų vaistinių preparatų (pvz., natrio sulfato).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urologiniai vaistiniai preparatai, alfa adrenoreceptorių blokatoriai.
ATC kodas – G04CA52.

Dutasterido ir tamsulozino derinį sudaro du vaistiniai preparatai: dutasteridas (dvejopas 5 alfa reduktazės inhibitorius, 5 ARI) ir tamsulozino hidrochloridas (alfa_{1a} ir alfa_{1d} adrenoreceptorių blokatorius). Šių vaistinių preparatų veikimo mechanizmai papildo vienas kitą, dėl to greitai sumažina simptomus, pagerina šlapimo srovę ir sumažina ūmaus šlapimo susilaikymo (ŪŠS) riziką ir su GPH susijusios chirurginio gydymo poreikį.

Dutasteridas slopina ir 1, ir 2 tipo izofermentus 5 alfa reduktazes, kurios veikia testosterono virtimą į dihidrotestosteroną (DHT). DHT yra androgenas, kuris daugiausiai skatina prostatos vešėjimą ir GPH atsiradimą. Tamsulozinas slopina prostatos stromos lygiųjų raumenų ir šlapimo pūslės kaklo alfa_{1a} ir alfa_{1d} adrenoreceptorius. Maždaug 75 % prostatos alfa₁ receptorių yra alfa_{1a} porūšio.

Dutasterido vartojimas kartu su tamsuloziniu

Toliau pateikti duomenys atitinka turimą informaciją apie gydymą dutasteridu kartu su tamsuloziniu.

Ketverius metus trukusio daugiacentrio, tarptautinio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, lygiagrečių grupių klinikinio tyrimo metu buvo tirtas vyrų, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo ar sunkūs GPH simptomai ir nustatytas prostatos tūris ≥ 30 ml bei PSA yra 1,5-10 ng/ml ribose, gydymas 0,5 mg dutasterido paros doze (n = 1 623), 0,4 mg tamsulozino paros doze (n = 1 611) ar 0,5 mg dutasterido vartojamo kartu su 0,4 mg tamsulozino (n = 1610). Maždaug 53 % tiriamųjų anksčiau vartojo 5 alfa reduktazės inhibitorių arba alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių. Svarbiausioji vertinamoji baigtis per pirmuosius 2 gydymo metus buvo balo pagal tarptautinę prostatos simptomų vertinimo skalę (angl. *International Prostate Symptom Score [IPSS]*) pokytis. *IPSS* – tai 8 dalių klausimynas, pagrįstas *AUA-SI* instrumentiniais tyrimais, su papildomu klausimu apie gyvenimo kokybę.

Antraeilė vertinamoji baigtis antraisiais metais buvo didžiausia šlapimo srovė (Q_{max}) ir prostatos tūris. Skiriant kombinuotąją terapiją, buvo pasiektas reikšmingas *IPSS* pokytis nuo 3 mėnesio, palyginti su gydymu dutasteridu, o nuo 9-to mėnesio, palyginti su tamsuloziniu. Skiriant kombinuotąją terapiją, buvo pasiektas reikšmingas Q_{max} pokytis nuo 6-to mėnesio, palyginti su gydymu dutasteridu ar tamsuloziniu.

Vartojant dutasteridą kartu su tamsuloziniu, simptomai palengvėja labiau nei vartojant bet kurią veikliąją medžiagą atskirai. Po 2 metų gydymo, vartojant kartu, buvo nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis koreguotasis vidutinis simptomų balo pagerėjimas -6,2 vienetų, palyginti su pradiniu rodmeniu.

Koreguotasis vidutinis šlapimo srovės greičio pagerėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo 2,4 ml/s, skiriant kombinuotąją terapiją, 1,9 ml/s, vartojant dutasteridą, ir 0,9 ml/s, vartojant tamsuloziną. Koreguotojo vidutinio GPH įtakos indekso (angl. *BPH Impact Index, BII*) pagerėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu, buvo -2,1 vieneto, skiriant kombinuotąją terapiją, -1,7, vartojant dutasteridą, ir -1,5, vartojant tamsuloziną. Toks šlapimo srovės greičio ir *BII* pagerėjimas vartojant kartu buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su abejomis monoterapijomis.

Bendro prostatos tūrio ir pereinamosios zonos tūrio sumažėjimas po 2 gydymo metų vartojant kartu buvo statistiškai reikšmingai didesnis, palyginti su monoterapija vienu tamsuloziniu.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis ketvirtaisiais gydymo metais buvo laikotarpis, po kurio pasireiškė pirmieji ŪŠS reiškiniai arba buvo atlikta su GPH susijusi chirurginė operacija. Skiriant kombinuotąją terapiją, po ketverių gydymo metų ŪŠS arba su GPH susijusios chirurginės operacijos rizika statistiškai reikšmingai sumažėjo (rizikos sumažėjimas 65,8 %, $p < 0,001$ [95 % PI nuo 54,7 %

iki 74,1 %]), palyginti su monoterapija tamsulozinu. ŪŠS arba su GPH susijusios chirurginės operacijos dažnis ketvirtaisiais metais buvo 4,2 %, skiriant kombinuotąją terapiją, ir 11,9 %, vartojant tamsuloziną ($p < 0,001$). Skiriant kombinuotąją terapiją, palyginti su monoterapija dutasteridu, ŪŠS arba su GPH susijusios chirurginės operacijos rizika sumažėjo 19,6 % ($p = 0,18$ [95 % PI nuo -10,9 % iki 41,7 %]). ŪŠS arba su GPH susijusios chirurginės operacijos dažnis ketvirtaisiais metais vartojant dutasteridą buvo 5,2 %.

Antrinę veiksmingumo vertinamąją baigtį ketvirtaisiais gydymo metais sudarė laikotarpis, po kurio klinikinė būklė pradėjo progresuoti (apibūdinama bendru įverčiu: *IPSS* pablogėjimas ≥ 4 balų, su GPH susiję ŪŠS reiškiniai, šlapimo nelaikymas, šlapimo takų infekcija [ŠTI] ir inkstų nepakankamumas), balo pagal Tarptautinę prostatos simptomų vertinimo skalę (angl. *IPSS*) pokytis, didžiausia šlapimo srovė (Q_{max}) ir prostatos tūris. *IPSS* – tai 8 dalių klausimynas, pagrįstas *AUA-SI* instrumentiniais tyrimais, su papildomu klausimu apie gyvenimo kokybę. Duomenys po ketverių gydymo metų pateikti toliau.

Rodmuo	Laiko momentas	Vartojimas kartu	Dutasteridas	Tamsulozinas
Su ŪŠS arba su GPH susijusi chirurginė operacija (%)	Dažnis 48-ą mėnesį	4,2	5,2	11,9a
Klinikinis progresavimas* (%)	48-as mėnuo	12,6	17,8b	21,5a
<i>IPSS</i> (vienetai)	[Pradinis rodmuo] 48-as mėnuo (pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/s)	[Pradinis rodmuo] 48-as mėnuo (pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostatos tūris (ml)	[Pradinis rodmuo] 48-as mėnuo (procentinis pokytis [%], palyginti su pradiniu rodmeniu)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Prostatos pereinamosios zonos tūris (ml)#	[Pradinis rodmuo] 48-as mėnuo (procentinis pokytis [%], palyginti su pradiniu rodmeniu)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
GPH įtakos indeksas (<i>BII</i>) (vienetai)	[Pradinis rodmuo] 48-as mėnuo (pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a
<i>IPSS</i> 8 klausimas (su GPH susijusi gyvenimo kokybė) (vienetai)	[Pradinis rodmuo] 48-as mėnuo (pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a

Pradiniai rodmenys yra vidutiniai rodmenys ir pokytis, palyginti su pradiniu, yra koreguotas vidutinis pokytis.

* Klinikinės būklės progresavimas apibūdinamas bendru įverčiu: *IPSS* pablogėjimas ≥ 4 balų, su GPH susiję ŪŠS reiškiniai, šlapimo nelaikymas, ŠTI ir inkstų nepakankamumas.

Išmatuotas pasirinktose vietose (13 % atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų).

a. Pasiektas reikšmingas pokytis 48-tą mėnesį ($p < 0,001$), palyginti su tamsulozinu.

b. Pasiektas reikšmingas pokytis 48-tą mėnesį ($p < 0,001$), palyginti su dutasteridu.

Dutasteridas

Keliuose centruose atliktų trijų dvejus metus trukusių pirminio veiksmingumo, tarptautinių, placebo kontroliuojamųjų, dvigubai koduotų tyrimų, kuriuose dalyvavo 4 325 vyrų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo ar sunkūs GPH simptomai ir prostatos tūris buvo ≥ 30 ml bei PSA buvo 1,5-10 ng/ml ribose, metu buvo tirtas 0,5 mg dutasterido paros dozės ar placebo vartojimas. Vėliau tyrimai buvo pratęsti atviru būdu iki 4 metų su visais tyrime pasilikusiais pacientais, kurie vartojo tą pačią 0,5 mg dutasterido dozę. Viso 37 % pacientų, iš pradžių vartojusių atsitiktiniu būdu paskirtą placebo, ir 40 % pacientų, iš pradžių vartojusių atsitiktiniu būdu paskirtą dutasteridą, dalyvavo tyrime 4 metus. Dauguma (71 %) iš 2 340 tiriamųjų baigė dvejus metus trukusią tyrimo pratęsimo fazę, vykdomą atviru būdu.

Svarbiausi klinikinio veiksmingumo parametrai buvo Amerikos urologų asociacijos simptomų indeksas (angl. *American Urological Association Symptom Index, AUA-SI*), didžiausia šlapimo srovė (Q_{max}), ūmaus šlapimo susilaikymo dažnis ir su GPH susijusi chirurginė operacija.

AUA-SI yra septynių dalių klausimynas apie su GPH susijusius simptomus, pagal kurį didžiausias balų skaičius yra 35. Prieš pradedant gydymą, vidutinis balų skaičius buvo maždaug 17. Po šešių mėnesių, vienerių ar dvejų gydymo metų placebo grupėje vidutinis pagerėjimas buvo atitinkamai 2,5, 2,5 ir 2,3 balo, o dutasterido grupėje – atitinkamai 3,2, 3,8 ir 4,5 balo. Skirtumai tarp grupių buvo statistiškai reikšmingi. *AUC-SI* pagerėjimas, stebėtas per pirmuosius dvejus gydymo dvigubai koduotu būdu metus, ir toliau išliko, atliekant papildomą 2 metų trukmės pratęsimo tyrimą atviru būdu.

Q_{max} (didžiausia šlapimo srovė)

Tyrimų duomenimis, vidutinė pradinė Q_{max} buvo maždaug 10 ml/s (normali Q_{max} yra ≥ 15 ml/s). Po vienerių ir dvejų gydymo metų placebo grupėje srovė padidėjo atitinkamai 0,8 ml/s ir 0,9 ml/s, o dutasterido grupėje atitinkamai 1,7 ml/s ir 2 ml/s. Skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas nuo pirmojo mėnesio iki 24 mėnesio. Didžiausias šlapimo srovės greičio padidėjimas stebėtas pirmuosius dvejus gydymo dvigubai koduotu būdu metus ir toliau išliko per 2 papildomus pratęsimo tyrimo, atlikto atviru būdu, metus.

Ūminis šlapimo susilaikymas ir chirurginė operacija

Po dvejų gydymo metų ŪŠS dažnis placebo grupėje buvo 4,2 %, palyginti su 1,8 % dutasterido grupėje (rizikos sumažėjimas 57 %). Šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas ir rodo, kad 42 pacientai turi būti gydomi dvejus metus, kad būtų išvengta vieno ŪŠS atvejo (95 % PI 30–73).

Po dvejų gydymo metų su GPH susijusios chirurginės operacijos dažnis placebo grupėje buvo 4,1 % ir 2,2 % dutasterido grupėje (rizikos sumažėjimas 48 %). Šis skirtumas yra statistiškai reikšmingas ir rodo, kad 51 pacientas turi būti gydomas dvejus metus, kad būtų išvengta vieno chirurginės operacijos atvejo (95 % PI 33–109).

Plaukų pasiskirstymas

Oficialių dutasterido poveikio plaukų pasiskirstymui tyrimų pagal III fazės klinikinių tyrimų programą neatlikta, tačiau 5 alfa reduktazės inhibitoriai gali mažinti plaukų slinkimą ir skatinti jų augimą asmenims, kuriems pasireiškia vyriško tipo plaukų slinkimas (vyrų androgeninė alopecija).

Skyd liaukės funkcija

Poveikis skyd liaukės funkcijai buvo įvertintas vienerius metus trukusiame tyrime, kuriame dalyvavo sveiki vyrai. Vartojant dutasteridą, vienerių gydymo metų pabaigoje laisvo tiroksino koncentracijos nepakito, bet TTH koncentracijos nežymiai padidėjo (0,4 *MCIU/ml*), palyginti su placebo. Vis dėlto, nors TTH koncentracija pakito, TTH medianos kitimo sritis (1,4-1,9 *MCIU/ml*) išliko normos ribose (0,5-5/6 *MCIU/ml*), laisvo tiroksino koncentracijos nepakito ir išliko normos ribose bei buvo panašios kaip placebo ir dutasterido grupėse. Manoma, kad TTH pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi. Remiantis

visų klinikinių tyrimų duomenimis, nėra jokių įrodymų, kad dutasteridas nepalankiai veiktų skyd liaukės funkciją.

Krūties navikai

Dvejus metus trukusių klinikinių tyrimų metu dutasterido ekspozicija truko 3 374 pacientų metus ir, registruojant atviro tyrimo pratęsimui dar 2 metams, nustatyti 2 vyrų krūties vėžio atvejai dutasteridu gydytiems pacientams ir 1 atvejis pacientui, vartojusiam placebo. Remiantis ketverius metus trukusių *CombAT* ir *REDUCE* klinikinių tyrimų, kurių metu dutasterido ekspozicija truko 17 489 pacientų metus, o dutasterido ir tamsulozino derinio ekspozicija – 5 027 pacientų metus, duomenimis, pranešimų apie krūties vėžio atvejus negauta nei vienoje gydymo grupėje.

Du atvejo kontrolės epidemiologijos tyrimai, vienas kurių buvo atliktas naudojant JAV (n = 339 krūties vėžio atvejai ir kontrolinė grupė n = 6 780), o kitas – Jungtinės Karalystės (n = 398 krūties vėžio atvejai ir kontrolinė grupė n = 3 930) sveikatos priežiūros duomenų bazes, atskleidė, kad krūties vėžio rizika 5 ARI vartojantiems vyrams nepadidėja (žr. 4.4 skyrių).

Pirmojo tyrimo duomenys neparodė teigiamo ryšio su vyrų krūties vėžiu (santykinė rizika vartojant 1 metus ir ilgiau prieš diagnozuojant krūties vėžį, palyginti su trumpesniu kaip 1 metų vartojimu: 0,70: 95 % PI 0,34, 1,45). Remiantis antrojo tyrimo duomenimis, apskaičiuotasis krūties vėžio, susijusio su 5 ARI vartojimu, šansų santykis, palyginti su nevartojimu, buvo 1,08: 95 % PI 0,62, 1,87.

Ar krūties vėžio atsiradimas vyrams yra priežastiniu ryšiu susijęs su ilgalaikiu dutasterido vartojimu, nenustatyta.

Poveikis vyrų vaisingumui

Buvo tirtas 0,5 mg dutasterido paros dozės poveikis 18-52 metų sveikų savanorių vyrų (n = 27 dutasterido, n = 23 placebo grupėje) spermų savybėms per 52 gydymo ir 24 stebėjimo po gydymo savaites. Remiantis 52-osios gydymo savaitės duomenimis, dutasteridu gydytų vyrų vidutinis spermatozoidų kiekio, spermų tūrio ir spermatozoidų judrumo sumažėjimas procentais, palyginti su pradiniu, buvo atitinkamai 23 %, 26 % ir 18 %, patikslinus, atsižvelgiant į pokyčius, atsiradusius placebo grupėje. Spermatozoidų koncentracija ir morfologija nepakito. Vidutinis spermatozoidų kiekio pokytis procentais po 24 stebėjimo savaičių dutasterido grupėje vis dar buvo 23 % mažesnis, palyginti su pradiniu rodmeniu. Vidutinės visų rodmenų reikšmės bet kuriuo laiku buvo normalių ribose ir nepasiekė prieš tyrimą numatytų kliniškai reikšmingo pokyčio (30 %) kriterijaus, visgi dviejų dutasterido grupės tiriamųjų spermatozoidų kiekis 52-ą gydymo savaitę sumažėjo daugiau kaip 90 % pradinio rodmens ir per 24 stebėjimo savaites buvo stebėtas tik dalinis jų kiekio atkūrimas. Vyrų vaisingumo sumažėjimo paneigti negalima.

Širdies ir kraujagyslių nepageidaujami reiškiniai

Remiantis ketverius metus trukusio GPH tyrimo, kurio metu dutasteridą kartu su tamsuloziniu vartojo 4 844 vyrai (*CombAT* tyrimas), duomenimis, širdies nepakankamumas (bendras apibūdinimas) vaistinio preparato derinio vartojimo grupėje (14 iš 1 610, 0,9%) pasireiškė dažniau nei bet kurioje monoterapijos grupėje: dutasterido (4 iš 1 623, 0,2 %) ir tamsulozino (10 iš 1611, 0,6 %).

Remiantis kito ketverius metus trukusio tyrimo, kuriame dalyvavo 8 231 50-75 metų vyrai, kuriems pirmiau atliktos biopsijos prostatos vėžiui diagnozuoti duomenys buvo neigiami ir pradinė PSA koncentracija buvo nuo 2,5 ng/ml iki 10,0 ng/ml 50-60 metų vyrams arba nuo 3 ng/ml iki 10,0 ng/ml vyresniems kaip 60 metų vyrams (*REDUCE* tyrimas), duomenimis, širdies nepakankamumas (bendras apibūdinimas) tiriamiesiems, vartojantiems 0,5 mg dutasterido vieną kartą per parą (30 iš 4 105, 0,7 %), pasireiškė dažniau, palyginti su tiriamaisiais, vartojusiais placebo (16 iš 4 126, 0,4 %). Vėlesnė šio tyrimo duomenų analizė (angl. *post-hoc*) parodė, kad širdies nepakankamumas (bendras apibūdinimas) pasireiškė dažniau tiriamiesiems, vartojantiems dutasteridą kartu su alfa₁ adrenoreceptorių blokatoriumi (12 iš 1 152, 1,0 %), palyginti su tiriamaisiais, vartojusiais dutasteridą be alfa₁ adrenoreceptorių blokatoriaus (18 iš 2 953, 0,6 %), placebo kartu su alfa₁ adrenoreceptorių

blokatoriumi (1 iš 1 399, < 0,1 %) arba placebą be alfa₁ adrenoreceptorių blokatoriaus (15 iš 2 727, 0,6 %).

Remiantis 12 atsitiktinių imčių placebo ar palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamųjų tyrimų (n = 18 802), kurių metu buvo įvertinta širdies ir kraujagyslių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo vartojant dutasteridą (palyginti su kontroliniu preparatu) rizika, metaanalizės duomenimis, pastovaus statistiškai reikšmingo širdies nepakankamumo (SR 1,05; PI 95 % 0,71, 1,57), ūminio miokardo infarkto (SR 1,00; PI 95 % 0,77, 1,30) ar insulto (SR 1,20; PI 95 % 0,88, 1,64) rizikos padidėjimo nepastebėta.

Prostatos vėžys ir didelio laipsnio navikai

Remiantis 4 metus trukusio dutasterido palyginimo su placebo tyrimo, kuriame dalyvavo 8 231 50-75 metų vyras, kuriems pirmiau atliktos biopsijos prostatos vėžiui diagnozuoti duomenys buvo neigiami ir pradinė PSA koncentracija buvo nuo 2,5 ng/ml iki 10,0 ng/ml 50-60 metų vyrams arba nuo 3 ng/ml iki 10,0 ng/ml vyresniems kaip 60 metų vyrams (*REDUCE* tyrimas), duomenimis, Glisono balų analizei buvo pateikti 6 706 tiriamųjų prostatos biopsijos adata (privaloma atlikti pagal protokolą) duomenys. Tyrimo metu prostatos vėžys buvo diagnozuotas 1 517 tiriamųjų. Dauguma prostatos vėžio atvejų, diagnozuotų pagal biopsijos duomenis abiejose gydymo grupėse, buvo mažo laipsnio (5-6 laipsnio pagal Glisono sistemą, 70 %).

8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžys gydymo dutasteridu grupėje (n = 29, 0,9 %) buvo dažnesnis, palyginti su placebo grupe (n = 19, 0,6 %) (p = 0,15). Remiantis pirmųjų ir antrųjų metų duomenimis, tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžys, skaičius dutasterido (n = 17, 0,5 %) ir placebo grupėse (n = 18, 0,5 %) buvo panašus. Remiantis trečiųjų ir ketvirtųjų metų duomenimis, 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžio atvejų dutasterido grupėje buvo diagnozuota daugiau (n = 12, 0,5 %), palyginti su placebo grupe (n = 1, < 0,1 %) (p = 0,0035). Nėra duomenų apie dutasterido poveikį po ketvirtųjų metų vyrams, turintiems prostatos vėžio riziką. Tiriamųjų, kuriems diagnozuotas 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžys, procentinė dalis tiriamaisiais laikotarpiais (pirmaisiais ir antraisiais arba trečiaisiais ir ketvirtaisiais metais) dutasterido grupėje nekito (0,5 % kiekvienu laikotarpiu), o placebo grupės tiriamųjų, kuriems buvo diagnozuotas 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžys, procentinė dalis trečiaisiais ir ketvirtaisiais metais buvo mažesnė nei pirmaisiais ar antraisiais metais (atitinkamai < 0,1 %, palyginti su 0,5 %) (žr. 4.4 skyrių). 7-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžio dažnio skirtumų nebuvo (p = 0,81).

REDUCE tyrime dalyvavusių tiriamųjų papildomo stebėjimo 2 metus tyrimo metu naujų 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžio atvejų nepastebėta.

Remiantis 4 metus trukusio GPH (*CombAT*) tyrimo, kurio metu pagal protokolą nebuvo privaloma atlikti biopsijos ir prostatos vėžio diagnozė visais atvejais buvo pagrįsta, atlikus priežastinę biopsiją, duomenimis, 8-10 laipsnio pagal Glisono sistemą prostatos vėžio dažnis dutasterido grupėje buvo 0,5 % (n = 8), tamsulozino grupėje – 0,7 % (n = 11) ir kombinuoto gydymo grupėje – 0,3 % (n = 5).

Keturi skirtingi epidemiologijos tyrimai, pagrįsti populiacijos duomenimis (du iš kurių apima bendrą 174 895 tiriamųjų populiaciją, vienas – 13 892 tiriamųjų populiaciją ir vienas – 38 058 tiriamųjų populiaciją), atskleidė, kad 5 alfa reduktazės inhibitorių vartojimas nėra susijęs nei su didelio laipsnio prostatos vėžio atsiradimu, nei su mirtingumu nuo prostatos vėžio, nei su bendruoju mirtingumu.

Ryšys tarp dutasterido ir didelio laipsnio prostatos vėžio yra neaiškus.

Poveikis lytinei funkcijai

Dutasterido ir tamsulozino derinio poveikis lytinei funkcijai buvo tirtas dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo lytiškai aktyvūs vyrai, kuriems diagnozuota GPH (n = 243 dutasterido ir tamsulozino derinys, n = 246 placebo), metu. Derinio vartojimo grupėje 12-tą mėnesį buvo pastebėtas statistiškai reikšmingai (p < 0,001) didesnis balo pagal vyrų lytinės sveikatos

klausimyną (angl. *the Men's Sexual Health Questionnaire, MSHQ*) sumažėjimas (pablogėjimas). Sumažėjimas labiau buvo susijęs su blogesne ejakuliacija ir bendroju pasitenkinimu nei erekcija. Toks poveikis nepaveikė tiriamųjų požiūrio į dutasterido ir tamsulozino derinio vartojimą, kuris per 12 mėnesių buvo vertinamas statistiškai reikšmingai didesniu pasitenkinimo lygiu, palyginti su placebo ($p < 0,05$). Šio tyrimo metu lytinės funkcijos nepageidaujami reiškiniai pasireiškė per 12 gydymo mėnesių ir maždaug pusė jų išnyko per 6 mėnesius po gydymo.

Žinoma, kad dutasterido ir tamsulozino derinys bei monoterapija dutasteridu nepageidaujamai veikia lytinę funkciją (žr. 4.8 skyrių).

Kaip buvo stebėta kituose klinikiniuose tyrimuose, įskaitant *CombAT* ir *REDUCE* tyrimus, tęsiant gydymą, bėgant laikui, su lytine funkcija susijusių nepageidaujamų reiškinų mažėja.

Tamsulozinas

Tamsulozinas didina didžiausią šlapimo srovės greitį. Vaistinis preparatas atpalaiduoja prostatos ir šlaplės lygiuosius raumenis, taip sumažina obstrukciją ir dėl to lengvėja šlapinimosi simptomai. Be to, tamsulozinas palengvina šlapimo susilaikymo simptomus, kurių atsiradimui svarbus šlapimo pūslės nestabilumas. Toks poveikis šlapimo susilaikymo ir šlapinimosi simptomams išlieka ilgalaikio gydymo metu. Pacientą operuoti ar kateterizuoti prireikia žymiai vėliau.

Alfa₁ adrenoreceptorių blokatoriai gali mažinti kraujospūdį, mažindami periferinį pasipriešinimą. Tamsulozino tyrimų metu kliniškai reikšmingo kraujospūdžio sumažėjimo nepasireiškė.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nustatytas dutasterido ir tamsulozino derinio biologinis ekvivalentiškumas su atskirų dutasterido ir tamsulozino kapsulių vartojimu kartu.

Vienkartinės dozės biologinio ekvivalentiškumo tyrimas atliktas su nevalgiusiais ir pavalgiusiais tiriamaisiais. Dutasterido ir tamsulozino derinį vartojant po valgio, tamsulozino C_{max} buvo 30 % mažesnis, palyginti su vartojamo nevalgius. Maistas neveikė tamsulozino AUC .

Absorbcija

Dutasteridas

Išgėrus vienkartinę 0,5 mg dutasterido dozę, dutasterido didžiausia koncentracija serume pasiekama po 1–3 valandų. Absoliutusias biologinis įsisavinamumas yra maždaug 60 %. Maistas nedaro įtakos biologiniam įsisavinamumui.

Tamsulozinas

Tamsulozinas absorbuojamas iš žarnyno ir beveik visas patenka į sisteminę kraujotaką. Pavartojus tamsuloziną per 30 minučių prieš valgį arba po valgio, sumažėja ir absorbcijos greitis, ir mastas. Kad absorbcija būtų vienodesnė, galima rekomenduoti pacientui, kad Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartotų visada po tokio pat maisto pavalgymo. Tamsulozino ekspozicija plazmoje proporcinga dozei.

Išgėrus vienkartinę tamsulozino dozę nevalgius, tamsulozino didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama maždaug po 6 valandų, o pusiausvyros apykaitos, kuri vartojant kartotines dozes, pasiekama per 5 paras, sąlygomis vidutinė pusiausvyros apykaitos C_{max} paciento organizme būna maždaug dviem trečdaliais didesnė nei po vienkartinės dozės. Šie duomenys nustatyti senyviems pacientams, visgi galima tikėtis, kad jaunesnių pacientų duomenys bus panašūs.

Pasiskirstymas

Dutasteridas

Dutasterido pasiskirstymo tūris yra didelis (300–500 l) ir daug jo prisijungia prie plazmos baltymų (> 99,5 %). Kasdien vartojant dutasterido dozę, po 1 mėnesio dutasterido koncentracijos serume pasiekia 65 % pusiausvyros apykaitos koncentracijos, o po 3 mėnesių – maždaug 90 %.

Po 6 mėnesių 0,5 mg dutasterido dozės vieną kartą per parą vartojimo pasiekiami 40 ng/ml pusiausvyros apykaitos koncentracija serume (C_{ss}). Iš serumo į spermą patenka vidutiniškai 11,5 % dutasterido.

Tamsulozinas

Maždaug 99 % tamsulozino žmogaus organizme būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Pasiskirstymo tūris yra mažas (maždaug 0,2 l/kg).

Biotransformacija

Dutasteridas

In vivo metabolizuojama didelė dalis dutasterido. *In vitro* dutasteridas metabolizuojamas, veikiant citochromo P450 3A4 ir 3A5 izofermentams į tris monohidroksilintus metabolitus ir vieną dihidroksilintą metabolitą.

Kai vartojant per burną 0,5 mg dutasterido paros dozes pasiekiami pusiausvyros apykaita, nuo 1 % iki 15,4 % (vidutiniškai 5,4 %) išgertos dozės šalinama nepakitusio dutasterido pavidalu su išmatomis. Kita dalis pasišalina su išmatomis 4 pagrindinių metabolitų, kurie sudaro 39 %, 21 %, 7 % ir 7 % vaistinio preparato dozės, pavidalu ir 6 metabolitų, kurių kiekis yra mažas (kiekvieno mažiau kaip 5 %), pavidalu. Nepakitusio dutasterido žmogaus šlapime aptikti tik pėdsakai (mažiau kaip 0,1 % dozės).

Tamsulozinas

Žmogaus organizme tamsulozino hidrochlorido [R(-) izomero] enantiomerinė biologinė konversija į S(+) izomerą nevyksta. Didelė dalis tamsulozino hidrochlorido metabolizuojama veikiant citochromo P450 fermentams kepenyse ir mažiau kaip 10 % dozės šalinama su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu. Vis dėlto metabolitų farmakokinetikos savybės žmogaus organizme nenustatytos. Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad tamsulozino metabolizmą veikia CYP3A4 ir CYP2D6, o kiti CYP izofermentai veikia mažiau. Dėl vaistinių preparatų metabolizmą veikiančių fermentų slopinimo tamsulozino ekspozicija gali padidėti (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Didelė dalis tamsulozino hidrochlorido metabolitų prisijungia gliukuronidą ar sulfatą prieš pašalinant per inkstus.

Eliminacija

Dutasteridas

Dutasterido eliminacija priklauso nuo dozės, ji vyksta lygiagrečiai dviem eliminacijos būdais: vienas jų yra išotrinamas esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, o kitas – neįsotrinamas. Jeigu koncentracija serume yra maža (mažesnė kaip 3 ng/ml), dutasteridas greitai pašalinamas ir nuo koncentracijos priklausomos, ir nepriklausomos eliminacijos būdais. Nustatyta, kad 5 mg ar mažesnės vienkartinės dozės klirensas yra greitas, o pusinės eliminacijos periodas trunka 3–9 paras.

Vartojant kartotines 0,5 mg dutasterido paros dozes atsiradus gydomajai koncentracijai, vyrauja lėtesnis, linijinis eliminacijos būdas, todėl pusinės eliminacijos periodas trunka 3–5 savaites.

Tamsulozinas

Tamsulozinas ir jo metabolitai daugiausiai šalinami su šlapimu, maždaug 9 % dozės nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu.

Vartojant į veną arba per burną greito atpalaidavimo formos vaistinį preparatą, tamsulozino pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka 5-7 valandas. Vartojant tamsulozino modifikuoto atpalaidavimo kapsules, farmakokinetika priklauso nuo absorbcijos greičio, todėl pavalgis pavartoto

tamsulozino tariamas pusinės eliminacijos iš plazmos periodas trunka maždaug 10 valandų, o pusiausvyros apykaitos sąlygomis – maždaug 13 valandų.

Senyvi pacientai

Dutasteridas

Įvertinta dutasterido farmakokinetika 36 sveikų 24–87 metų vyrų, išgėrusių vienkartinę 5 mg dutasterido dozę, organizme. Amžius reikšmingos įtakos dutasterido ekspozicijai neturėjo, bet pusinis periodas jaunesnių kaip 50 metų vyrų organizme buvo trumpesnis. Palyginus 50–69 metų ir vyresnių kaip 70 metų pacientų grupes, pusinis periodas statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Tamsulozinas

Kryžminio bendrosios tamsulozino hidrochlorido ekspozicijos (*AUC*) ir pusinio periodo tyrimų palyginimo duomenys rodo, kad tamsulozino hidrochlorido farmakokinetikos rodmenys senyvų vyrų organizme gali šiek tiek pailgėti, palyginti su jaunų sveikų vyrų savanorių. Vidinis klirensas nepriklauso nuo tamsulozino hidrochlorido prisijungimo prie alfa-1 rūgšties glikoproteinų, bet mažėja senstant, dėl to 55-75 metų tiriamųjų organizme bendroji ekspozicija (*AUC*) buvo 40 % didesnė, palyginti su 20-32 metų tiriamaisiais.

Sutrikusi inkstų funkcija

Dutasteridas

Inkstų funkcijos sutrikimo įtaka dutasterido farmakokinetikai netirta. Vis dėlto mažiau kaip 0,1 % pusiausvyros apykaitos sąlygomis pavartotos 0,5 mg dutasterido dozės šalinama iš žmogaus organizmo su šlapimu, todėl kliniškai reikšmingo dutasterido koncentracijos padidėjimo pacientų, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, plazmoje nesitikima (žr. 4.2 skyrių).

Tamsulozinas

Buvo palyginta tamsulozino hidrochlorido farmakokinetika 6 tiriamųjų, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo ($30 \leq$ kreatinino klirensas < 70 ml/min./1,73 m²) arba vidutinio sunkumo ar sunkus ($10 \leq$ kreatinino klirensas < 30 ml/min./1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, ir 6 tiriamųjų, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas > 90 ml/min./1,73 m²), organizme. Nustatytas tamsulozino hidrochlorido bendrosios koncentracijos plazmoje pokytis dėl pakitusio prisijungimo prie alfa-1 rūgšties glikoproteinų, o neprisijungusio (aktyvaus) tamsulozino hidrochlorido koncentracija ir vidinis klirensas buvo palyginti pastovūs. Todėl pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu, tamsulozino hidrochlorido kapsulių dozės keisti nebūtina. Vis dėlto tyrimų su pacientais, kurie serga galutinės stadijos inkstų liga (kreatinino klirensas < 10 ml/min./1,73 m²), neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Dutasteridas

Kepenų funkcijos sutrikimo įtaka dutasterido farmakokinetikai netirta (žr. 4.3 skyrių). Dutasteridas eliminuojamas daugiausiai metabolizmo būdu, todėl tikėtina, kad tokių pacientų plazmoje dutasterido koncentracijos bus didesnės, o dutasterido pusinės eliminacijos periodas ilgesnis (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tamsulozinas

Buvo palyginta tamsulozino hidrochlorido farmakokinetika 8 tiriamųjų, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasių pagal *Child-Pugh*), ir 8 tiriamųjų, kurių kepenų funkcija normali, organizme. Nustatytas tamsulozino hidrochlorido bendrosios koncentracijos plazmoje pokytis dėl pakitusio prisijungimo prie alfa-1 rūgšties glikoproteinų, o neprisijungusio (aktyvaus) tamsulozino hidrochlorido koncentracija ir vidinis klirensas reikšmingai nepakito, tik nežymiai (32 %) pakito neprisijungusio tamsulozino hidrochlorido vidinis klirensas. Todėl pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, tamsulozino hidrochlorido dozės keisti nereikia. Tamsulozino hidrochlorido tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dutasterido ir tamsulozino derinio ikiklinikinių tyrimų neatlikta. Su gyvūnais atlikta daug atskirai vartojamų dutasterido ir tamsulozino hidrochlorido toksiškumo tyrimų ir jų duomenys atitinka žinomą 5 alfa reduktazės inhibitorių ir alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių farmakologinį poveikį. Toliau pateikti duomenys atitinka turimą informaciją apie kiekvieną sudėtyje esančią veikliąją medžiagą.

Dutasteridas

Turimi bendrojo toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkių patiniais rodo prostatos ir sėklinių pūslelių masės sumažėjimą, pridėtinių lytinių liaukų sekrecijos sumažėjimą ir vislumo indeksų sumažėjimą (dėl farmakologinio dutasterido poveikio). Šių reiškinų klinikinė reikšmė nežinoma.

Veisimosi laikotarpiu skiriant dutasteridą, kaip ir kitus 5 alfa reduktazės inhibitorius, pastebėta vyriškos lyties žiurkių ir triušių vaisių feminizacija. Dutasterido buvo aptikta žiurkių patelių kraujyje po to, kai jos susiporavo su dutasteridu gydytais patiniais. Primatams skiriant dutasteridą nėštumo laikotarpiu, vyriškos lyties vaisiui feminizacija nepasireiškė net kai vaistinio preparato ekspozicija kraujyje buvo daug didesnė nei galėtų būti vaistiniam preparatui patekus į moters organizmą su sperma. Nesitikima, kad su sperma į moters organizmą patekęs dutasteridas sukeltų nepageidaujamą poveikį vyriškos lyties vaisiui.

Tamsulozinas

Bendrojo toksiškumo ir genotoksiškumo tyrimai specifinio pavojaus žmogui, kitokio nei susijusio su farmakologiniu tamsulozino poveikiu, nerodo.

Remiantis kancerogeninio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis duomenimis, skiriant tamsulozino hidrochlorido, padažnėjo proliferacinių krūties liaukos pokyčių patelėms. Šiuos reiškinius greičiausiai skatina hiperprolaktinemija, jų atsiranda tik skiriant dideles dozes, kurios kliniškai nėra svarbios.

Didelės tamsulozino hidrochlorido dozės sukėlė grįžtamą vislumo sumažėjimą žiurkių patinams, kaip manoma, tai įvyko dėl spermos sudėties pokyčių ar ejakuliacijos sutrikimo. Tamsulozino poveikis spermatozoidų kiekiui ar funkcijai netirtas.

Veisimosi laikotarpiu skiriant didesnes už gydomąją tamsulozino hidrochlorido dozes žiurkių ir triušių patelėms, žalingo poveikio vaisiui nepasireiškė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kietosios kapsulės apvalkalas

Juodasis geležies oksidas (E172)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Želatina

Dutasterido minkštosios kapsulės turinys

Propilenglikolio monokaprilatas, II tipo

Butilhidroksitoluenas (E321)

Minkštosios kapsulės apvalkalas

Želatina

Glicerolis

Titano dioksidas (E171)

Vidutinės grandinės trigliceridai

Lecitinas (sudėtyje gali būti sojų aliejaus)

Tamsulozino granulės

Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija (sudėtyje yra natrio laurilsulfato, polisorbato 80)

Mikrokristalinė celiuliozė

Dibutilo sebakatas

Polisorbatas 80

Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas

Kalcio stearatas

Juodas rašalas

Šelakas (E904)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis (E1520)

Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)

Kalio hidroksidas (E525)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su silikagelio sausikliu, esančiu polipropileno dangtelyje.

7 kietosios kapsulės 35 ml buteliuke.

30 kietųjų kapsulių 100 ml buteliuke.

90 kietųjų kapsulių 250 ml buteliuke.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Dutasteridas absorbuojamas per odą, todėl reikia vengti sąlyčio su pažeistomis kapsulėmis. Prisilietus prie pažeistų kapsulių, lietimosi vietą reikia nedelsiant nuplauti muilu ir vandeniu (žr. 4.4 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

JSC Olainfarm
Rupnicu 5, LV-2114 Olaine
Latvija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

LT/1/19/4487/001 – N7
LT/1/19/4487/002 – N30
LT/1/19/4487/003 – N90

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. lapkričio 11 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2020 m. rugpjūčio 14 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

II PRIEDAS

REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Laboratorios Leon Farma, SA
c/La Vallina, s/n, Polígono Industrial Navatejera
Villaquilambre - 24008, León
Ispanija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm 0,5 mg / 0,4 mg kietosios kapsulės
dutasteridas/tamsulozino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg dutasterido ir 0,4 mg tamsulozino hidrochlorido (atitinkančio 0,367 mg tamsulozino).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino ir propilenglikolio.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

7 kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Negalima kramtyti. Nuryti visą kapsulę.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti tik vyrams.

Pažeistų kapsulių negalima liesti moterims, vaikams ir paaugliams.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

JSC Olainfarm
Rupnicu 5, LV-2114 Olaine
Latvija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

LT/1/19/4487/001 – N7
LT/1/19/4487/002 – N30
LT/1/19/4487/003 – N90

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

<2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

DTPE BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm 0,5 mg / 0,4 mg kietosios kapsulės
dutasteridas / tamsulozino hidrochloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg dutasterido ir 0,4 mg tamsulozino hidrochlorido (atitinkančio 0,367 mg tamsulozino).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino ir propilenglikolio.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

7 kietosios kapsulės

30 kietųjų kapsulių

90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Negalima kramtyti. Nuryti visą kapsulę.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vartoti tik vyrams.

Pažeistų kapsulių negalima liesti moterims, vaikams ir paaugliams.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {MMMM mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

JSC Olainfarm
Rupnicu 5, LV-2114 Olaine
Latvija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

LT/1/19/4487/001 – N7
LT/1/19/4487/002 – N30
LT/1/19/4487/003 – N90

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm 0,5 mg/0,4 mg kietosios kapsulės dutasteridas/tamsulozino hidrochloridas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm
3. Kaip vartoti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm ir kam jis vartojamas

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojamas gydyti vyrams, kurių prostata yra padidėjusi (gerybinė prostatos hiperplazija). Tai yra gerybinis prostatos (priešinės liaukos) išvešėjimas, kurį sukelia pernelyg intensyvi hormono, vadinamo dihidrotestosteronu, gamyba organizme.

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm sudėtyje yra du skirtingi vaistai, vadinami dutasteridu ir tamsulozinu. Dutasteridas priklauso vaistų, vadinamų *5 alfa reduktazės inhibitoriais*, o tamsulozinas – vaistų, vadinamų *alfa adrenoreceptorių blokatoriais*, grupei.

Prostatos išvešėjimas gali sukelti šlapinimosi sutrikimus, pavyzdžiui, šlapinimosi pasunkėjimą arba poreikį šlapintis dažniau. Be to, dėl to gali sulėtėti ir susilpnėti šlapimo srovė. Negydant, kyla rizika, kad gali visiškai neištekėti šlapimas (*ūminis šlapimo susilaikymas*). Tokiu atveju tenka nedelsiant gydyti. Kai kada priešinę liauką būtina pašalinti arba sumažinti, atliekant chirurginę operaciją.

Dutasteridas slopina hormono, vadinamo dihidrotestosteronu, gamybą. Tai padeda sumažinti prostatą ir palengvinti simptomus. Dėl to sumažėja ūminio šlapimo susilaikymo rizika ir chirurginės operacijos poreikis. Tamsulozinas atpalaiduoja priešinės liaukos raumenis taip palengvindamas šlapinimąsi ir greitai palengvina simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartoti negalima

- jeigu esate **moteris** (nes šis vaistas yra skirtas vartoti tik vyrams).
 - jeigu esate **vaikas arba jaunesnis kaip 18 metų paauglys**.
 - jeigu yra **alergija dutasteridui**, kitiems **5 alfa reduktazės inhibitoriams, tamsulozinui, sojai, žemės riešutams** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
 - jeigu yra **sumažėjęs kraujospūdis**, dėl kurio gali pasireikšti svaigulys, galvos sukimasis ar apalpinimas (*ortostatinė hipotenzija*).
 - jeigu sergate **sunkia kepenų liga**.
- ➔ Jeigu galvojate, kad Jums taip yra, šio vaisto **vartoti negalima** tol, kol nepasitikrinote pas savo gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm.

- Remiantis kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, širdies nepakankamumą patyrė daugiau pacientų, vartojančių dutasteridą ir kitą vaistą, vadinamą alfa adrenoreceptorių blokatoriumi, pavyzdžiui, tamsuloziną, nei pacientai, vartojantys vieną dutasteridą arba vieną alfa adrenoreceptorių blokatorių. Širdies nepakankamumas reiškia, kad Jūsų širdis išstumia kraują blogiau nei turėtų išstumti.
- **Pasakykite savo gydytojui apie kepenų funkcijos sutrikimus.** Jeigu sergate kokia nors liga, kuri paveikia kepenis, Jums gali prireikti papildomo stebėjimo vartojant Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia sunkūs inkstų funkcijos sutrikimai.**
- **Kataraktos (lęšiuko drumsties) chirurginė operacija.** Jeigu Jums numatyta atlikti kataraktos pašalinimo operaciją, Jūsų gydytojas gali nurodyti nutraukti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojimą prieš operaciją. Prieš operaciją pasakykite savo akių ligų gydytojui, kad vartojate Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm arba tamsuloziną (arba vartojote anksčiau). Gydytojui teks imtis tinkamų saugumo priemonių, kad operacijos metu būtų išvengta komplikacijų.
- **Moterims, vaikams ir paaugliams** negalima liestis prie nesandarių Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm kapsulių, nes veiklioji medžiaga gali absorbuotis per odą. Jeigu vaisto pateko ant odos, **paveiktą vietą reikia nedelsiant plauti** muilu ir vandeniui.
- **Naudokite prezervatyvą lytinių santykių metu.** Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojančių vyrų spermoje buvo aptikta dutasterido. Jeigu Jūsų partnerė yra arba gali būti nėščia, turite apsaugoti ją nuo Jūsų spermos patekimo į jos organizmą, nes dutasteridas gali paveikti normalų vyriškos lyties vaisiaus vystymąsi. Nustatyta, kad dutasteridas mažina spermatozoidų kiekį, spermos tūrį ir spermatozoidų judrumą. Dėl to gali sumažėti Jūsų vaisingumas.
- **Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm veikia kraujo tyrimą, kuriuo nustatomas PSA** (*prostatos specifinis antigenas*) ir kartais atliekamas prostatos vėžiui diagnozuoti. Jūsų gydytojas turi žinoti apie tokį poveikį ir vis tiek gali skirti šį tyrimą prostatos vėžiui nustatyti. Jeigu kraujas tiriamas dėl PSA, pasakykite savo gydytojui, kad vartojate Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm. **Reikia reguliariai tirti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojančių vyrų PSA.**
- Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo vyrai, kurių rizika susirgti prostatos vėžiu yra padidėjusi, duomenimis, dutasteridą vartojantiems vyrams **sunkios formos prostatos vėžys pasireiškė dažniau** nei dutasterido nevartojantiems vyrams. Dutasterido poveikis šios sunkios formos prostatos vėžiui neaiškus.
- **Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm gali sukelti krūtų padidėjimą ir jautrumą.** Jeigu dėl to nerimaujate arba jeigu pastebėjote **gumbelių krūtyse** ar **išskyras iš krūtų spenelių**, apie tai turite pasakyti savo gydytojui, nes tai gali būti sunkios būklės, pavyzdžiui, krūties vėžio, požymiai.
 - ➔ Jeigu kiltų daugiau klausimų apie Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, **kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.**

Kiti vaistai ir Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm negalima vartoti kartu su šiais vaistais:

- **kitais alfa adrenoreceptorių blokatoriais** (nuo prostatos išvešėjimo arba padidėjusio kraujospūdžio).

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm nerekomenduojama vartoti kartu su šiais vaistais:

- **ketokonazolu** (gydomos grybelių sukeltos infekcinės ligos).

Kai kurie vaistai gali reaguoti su Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm ir padidinti šalutinio poveikio atsiradimo riziką. Tokie vaistai yra:

- **FDE5 inhibitoriai** (vartojami, norint padėti pasiekti ir palaikyti erekciją), pavyzdžiui: vardenafilis, sildenafilio citratas ir tadalafilis;
- **verapamilis ar diltiazemas** (padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti);
- **ritonaviras ar indinaviras** (ŽIV gydyti);
- **itrakonazolas ar ketokonazolas** (grybelių sukeltoms infekcijoms gydyti);
- **nefazodonas** (antidepresantas);
- **cimetidinas** (skrandžio opoms gydyti);
- **varfarinas** (kraujo krešėjimui mažinti);
- **eritromicinas** (antibiotikas, kuriuo gydomos infekcinės ligos);
- **paroksetinas** (antidepresantas);
- **terbinafinas** (grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti);
- **diklofenakas** (skausmui malšinti ir uždegimui gydyti).

➔ Jeigu vartojate bet kurį iš išvardytų vaistų, **pasakykite savo gydytojui.**

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojimas su maistu

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm reikia išgerti kiekvieną dieną praėjus 30 minučių po tokio pat maisto pavalgymo.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm **negalima vartoti moterims.**

Nėščioms moterims (arba moterims, kurios gali būti nėščios) negalima liesti nesandarių (pažeistų) kapsulių. Dutasteridas yra absorbuojamas per odą ir gali paveikti normalų vyriškos lyties vaisiaus vystymąsi. Šis pavojus yra labai didelis per pirmąsias 16 nėštumo savaites.

Naudokite prezervatyvą lytinių santykių metu. Dutasterido buvo aptikta Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojančių vyrų spermoje. Jeigu Jūsų partnerė yra arba gali būti nėščia, turite apsaugoti ją nuo Jūsų spermos patekimo į jos organizmą.

Nustatyta, kad Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm mažina spermatozoidų kiekį, spermos tūrį ir spermatozoidų judrumą. Dėl to gali sumažėti vyrų vaisingumas.

➔ Jeigu moteris nėštumo metu buvo paveikta Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm, **kreipkitės į savo gydytoją.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm kai kuriems žmonėms gali sukelti svaigulį, todėl tai gali paveikti Jūsų gebėjimą saugiai vairuoti ar valdyti mechanizmus.

➔ Jeigu jaučiatės paveikti tokiu būdu, **vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.**

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm sudėtyje yra sojų lecitino, propilenglikolio ir natrio

Šio vaisto sudėtyje yra sojų lecitino, kuriame gali būti sojų aliejaus. Jei esate alergiškas žemės riešutams arba sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima.

Šio vaisto vienoje kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra 299 mg propilenglikolio.

3. Kaip vartoti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm

Visada vartokite Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu vaistą vartosite nereguliariai, tai gali paveikti PSA koncentracijos stebėjimą. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Kiek kapsulių gerti

Rekomenduojama dozė yra po vieną kapsulę vieną kartą per parą kiekvieną dieną, praėjus 30 minučių po tokio pat maisto pavalgymo.

Kaip gerti kapsules

Reikia nuryti visą kapsulę užgeriant vandeniu. Kapsulės negalima kramtyti ar atidaryti. Dėl kontakto su kapsulės turiniu gali skaudėti burną arba gerklę.

Ką daryti pavartojus per didelę Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm kapsulių, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę. Paprasčiausiai išgerkite kitą dozę įprastu laiku.

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojimo nutraukti negalima nepasitarus

Nenutraukite Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Alerginė reakcija

Alerginės reakcijos požymiai gali būti šie:

- **odos išbėrimas** (kuris gali niežėti);
- **dilgėlinė** (panašus į dilgėlių sukeltą bėrimą);
- **akių vokų, veido, lūpų, rankų ar kojų patinimas.**

➔ Jeigu Jums pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją ir nutraukite Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojimą.**

Svaigulys, galvos sukimasis ir apalpinimas

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm gali sukelti svaigulį, galvos sukimąsi ir retais atvejais apalpinimą. Būkite atsargūs atsistodami iš gulimos ar sėdimos padėties, ypač atsibudę naktį, kol nežinote, kaip vaistas Jus veikia. Jeigu jaučiate svaigulį arba galvos sukimąsi bet kuriuo gydymo laikotarpiu, **pasėdėkite arba pagulėkite, kol simptomai praeis.**

Sunkios odos reakcijos

Sunkios odos reakcijos požymiai gali būti:

- **išplitęs išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimasis, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus** (Stivenso-Džonsono sindromas).

➔ Jeigu Jums pasireiškė tokie simptomai, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją ir nutraukite Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojimą.**

Dažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojančių vyrų:

- **impotencija** (negalėjimas pasiekti ir išlaikyti erekciją)*;

- lytinio potraukio (*libido*) susilpnėjimas*;
- ejakuliacijos sutrikimas, pavyzdžiui, lytinių santykių metu išsiskiriančios spermos kiekio sumažėjimas*;
- krūtų padidėjimas arba jautrumas (*ginekomastija*);
- svaigulys;
- *Mažam skaičiui žmonių kai kurie iš šių reiškinių gali tęstis ir nutraukus Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm vartojimą.

Nedažnas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 vyrų:

- širdies nepakankamumas (širdis mažiau veiksmingai varinėja kraują po kūną. Jums gali pasireikšti tokie simptomai, kaip dusulys, labai didelis nuovargis ir čiurnų bei kojų patinimas);
- kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus;
- dažnas širdies plakimas (*palpitacijos*);
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas, šleikštulys (pykinimas);
- silpnumas arba jėgų neturėjimas;
- galvos skausmas;
- nosies niežėjimas, užsikimšimas ar sloga (*rinitas*);
- odos išbėrimas, dilgėlinė, niežėjimas;
- plaukų slinkimas (paprastai viso kūno) arba plaukuotumo padidėjimas.

Retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 1 000 vyrų:

- akių vokų, veido, lūpų, rankų ar kojų patinimas (angioneurozinė edema);
- apalpinimas.

Labai retas šalutinis poveikis

Gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 000 vyrų:

- ilgalaikė skausminga varpos erekcija (*priapizmas*);
- sunkios odos reakcijos (*Stivenso-Džonsono sindromas*).

Kitas šalutinis poveikis

Mažam vyrų skaičiui pasireiškė kitas šalutinis poveikis, bet tikslus tokio poveikio dažnis nežinomas (dažnio negalima nustatyti, remiantis turimais duomenimis):

- nenormalus arba dažnas širdies plakimas (*aritmija ar tachikardija arba prieširdžių virpėjimas*);
- dusulys (*dispnėja*);
- depresija;
- sėklidžių skausmas ir patinimas;
- kraujavimas iš nosies;
- sunkus odos išbėrimas;
- regėjimo pokyčiai (*matomo vaizdo neryškumas ar regėjimo sutrikimas*);
- burnos džiūvimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje www.vvkt.lt esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt, taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm sudėtis

Veikliosios medžiagos yra dutasteridas ir tamsulozino hidrochloridas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,5 mg dutasterido ir 0,4 mg tamsulozino hidrochlorido (atitinkančio 0,367 mg tamsulozino). Pagalbinės medžiagos yra:

Kietosios kapsulės apvalkalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Želatina

Dutasterido minkštosios kapsulės turinys

Propilenglikolio monokaprilatas, II tipo
Butilhidroksitoluenas (E321)

Minkštosios kapsulės apvalkalas

Želatina
Glicerolis
Titano dioksidas (E171)
Vidutinės grandinės trigliceridai
Lecitinas (sudėtyje gali būti sojų aliejaus) (žr. 2 skyrių)

Tamsulozino granulės

Metakrilo rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimeras 30 % dispersija (sudėtyje yra natrio laurilsulfato, polisorbato 80)
Mikrokristalinė celiuliozė
Dibutilo sebakatas
Polisorbatas 80
Hidratuotas koloidinis silicio dioksidas
Kalcio stearatas

Juodas rašalas

Šelakas (E904)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)
Kalio hidroksidas (E525)

Žr. 2 skyrių „Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm sudėtyje yra sojų lecitino ir propilenglikolio“.

Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra pailga, kietoji želatinos kapsulė, maždaug 24,2 mm x 7,7 mm, kurios korpusas yra rudas, o dangtelis – smėlio spalvos. Ant dangtelio juodu rašalu užrašyta „C001“.

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra tamsulozino modifikuoto atpalaidavimo granulių ir viena dutasterido minkštoji želatinos kapsulė.

Tiekiamos pakuotėmis po 7, 30 arba 90 kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas
JSC Olainfarm
Rupnicu 5, LV-2114 Olaine
Latvija

Gamintojas
Laboratorios Leon Farma, SA
C/La Vallina, s/n, Polígono Industrial Navatejera
Villaquilambre-24008, León
Ispanija

Šis vaistas EEE valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:

Čekija	Tedez
Danija	Dutasteride/Tamsulosina Yes Pharma 0,5 mg/0,4 mg hard capsule
Estija	Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm
Lietuva	Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm
Latvija	Dutasteride/Tamsulosin Olainfarm
Kipras	DUTASTERIDE+TAMSULOSIN/THAMA
Graikija	DUTASTERIDE+TAMSULOSIN/THAMA
Slovėnija	Amdut Combo 0,5 mg/0,4 mg trde capsule
Slovakija	Tedez

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2020-08-14.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>.