

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dutasteride/Tamsulosin Viatris 0,5 mg/0,4 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 0,5 mg dutasterīda (*dutasteridum*) un 0,4 mg tamsulosīna hidrohlorīda (*tamsulosini hydrochloridum*) (atbilst 0,367 mg tamsulosīna).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur sojas lecīnu un propilēnglikolu.

Šīs zāles satur 299,46 mg propilēnglikola katrā cietajā kapsulā, kas ir līdzvērtīgi 4,27 mg/kg.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Dutasteride/Tamsulosin Viatris ir iegarenas, cietas želatīna kapsulas, kuru izmērs ir apmēram 24,2 mm x 7,7 mm, ar brūnu korpusu un smilškrāsas vāciņu, kas apdrukāts ar melnas tintes uzrakstu C001.

Katra cietā kapsula satur tamsulosīna hidrohlorīda modificētas darbības peletes un vienu dutasterīda mīksto želatīna kapsulu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vidēji smagu vai smagu labdabīgas prostatas hiperplāzijas (LPH) simptomu ārstēšana.

Akūtas urīna retences (AUR) un ķirurģiskas iejaukšanās riska mazināšana pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem LPH simptomiem.

Informāciju par ārstēšanas rezultātiem un pacientu grupām, kas pētītas klīniskajos pētījumos, lūdzu, skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie (arī gados vecāki pacienti)

Ieteicamā Dutasteride/Tamsulosin Viatris deva ir viena kapsula (0,5 mg/0,4 mg) vienreiz dienā.

Kad nepieciešams, Dutasteride/Tamsulosin Viatris var izmantot esošās dutasterīda un tamsulosīna hidrohlorīda kombinētās terapijas aizstāšanai, lai vienkāršotu ārstēšanu.

Klīniski pamatotos gadījumos var apsvērt dutasterīda vai tamsulosīna hidrohlorīda monoterapijas aizvietošanu ar Dutasteride/Tamsulosin Viatris.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu ietekme uz dutasterīda/tamsulosīna farmakokinētiku nav pētīta. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav paredzēta (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu ietekme uz dutasterīda/tamsulosīna farmakokinētiku nav pētīta, tādēļ jāievēro piesardzība attiecībā uz pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Dutasteride/Tamsulosin Viatris lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dutasterīds/tamsulosīns ir kontrindicēts lietošanai pediatriskā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti jāinformē, ka kapsulas jānorij veselas, katru dienu aptuveni 30 minūtes pēc vienas un tās pašas ēdienreizes. Kapsulas nedrīkst sakošļāt vai atvērt. Saskare ar dutasterīda cietās kapsulas saturu var izraisīt mutes dobuma un rīkles gļotādas kairinājumu.

4.3. Kontrindikācijas

Dutasteride/Tamsulosin Viatris ir kontrindicēts:

- sievietēm, bērniem un pusaudžiem (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām, citiem 5-alfa- reduktāzes inhibitoriem, soju, zemesriekstiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem ar ortostatisko hipotensiju anamnēzē;
- pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kombinētā terapija iespējami palielinātā blakusparādību (tai skaitā sirds mazspējas) riska dēļ jāordinē pēc rūpīgas ieguvuma un riska attiecības novērtēšanas un pēc alternatīvu ārstēšanas iespēju, arī monoterapiju, izmantošanas apsvēršanas.

Prostatas vēzis un augstas pakāpes audzēji

REDUCE pētījumā (četrus gadus ilgs, multicentrisks, randomizēts (nejaušināts), dubultakls, placebo kontrolēts pētījums) pētīja 0,5 mg dutasterīda dienas devas ietekmi pacientiem ar augstu prostatas vēža risku (ietverot 50 - 75 gadus vecus vīriešus ar PSA līmeni 2,5 - 10 ng/ml un negatīvu prostatas biopsiju 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā), salīdzinot ar placebo. Šī pētījuma rezultāti atklāja lielāku prostatas vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamību ar dutasterīdu ārstētiem vīriešiem (n=29, 0,9%), salīdzinot ar placebo lietotājiem (n=19, 0,6%). Sakarība starp dutasterīdu un prostatas vēzi, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, nav skaidra. Vīrieši, kuri lieto Dutasteride/Tamsulosin Viatris, regulāri jāpārbauda attiecībā uz prostatas vēža risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Prostatas specifiskais antigēns (PSA)

Prostatas specifiskā antigēna (PSA) koncentrācija serumā ir būtisks komponents prostatas vēža diagnostikā. Dutasteride/Tamsulosin Viatris pēc 6 mēnešu terapijas izraisa seruma vidējā PSA līmeņa pazemināšanos par aptuveni 50%.

Pacientiem, kuri saņem Dutasteride/Tamsulosin Viatris, pēc 6 ārstēšanas mēnešiem ar Dutasteride/Tamsulosin Viatris vēlreiz jānosaka sākotnējais PSA. Pēc tam ieteicams regulāri kontrolēt PSA līmeni. Jebkāda apstiprināta PSA līmeņa palielināšanās, salīdzinot ar zemāko līmeni, Dutasteride/Tamsulosin Viatris terapijas laikā var liecināt par prostatas vēzi vai par Dutasteride/Tamsulosin Viatris terapijas norādījumu neievērošanu, un tā ir rūpīgi jāizvērtē, pat ja šie raksturlielumi joprojām atbilst normai, kas noteikta vīriešiem, kuri nelieto 5-alfa reduktāzes inhibitoru (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientam, kurš lieto dutasterīdu, izvērtējot PSA raksturlielumu, salīdzinājumam jāskatās iepriekšējie PSA raksturlielumi.

Ārstēšana ar Dutasteride/Tamsulosin Viatris netraucē izmantot PSA prostatas vēža diagnosticēšanā pēc tam, kad noteikts jaunais sākotnējais līmenis.

Kopējais PSA līmenis serumā atjaunojas sākotnējā līmenī 6 mēnešu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Brīvā un kopējā PSA attiecība pat Dutasteride/Tamsulosin Viatris ietekmē saglabājas nemainīga. Ja klīnicisti prostatas vēža diagnosticēšanai vīriešiem, kuri saņem Dutasteride/Tamsulosin Viatris, izvēlas izmantot brīvā PSA procentuālo daudzumu, rādītāju pielāgošana nav nepieciešama.

Pacientiem pirms Dutasteride/Tamsulosin Viatris terapijas sākšanas un periodiski tās laikā jāveic digitāla rektāla izmeklēšana, kā arī citi izmeklējumi, lai izslēgtu prostatas vēzi vai citus traucējumus, kas var izraisīt tādas pašas simptomus kā LPH.

Ar sirds-asinsvadu sistēmu saistītas nevēlamas blakusparādības

Divos 4 gadus ilgos klīniskos pētījumos sirds mazspējas (apvienots ziņoto traucējumu termins, kas ietver galvenokārt primāro sirds mazspēju un sastrēguma sirds mazspēju) sastopamība pacientiem, kuri lietoja dutasterīdu kombinācijā ar alfa₁-adrenoreceptoru antagonistu, galvenokārt tamsulosīnu, bija nedaudz lielāka nekā pacientiem, kuri nelietoja šādu kombināciju. Sirds mazspējas sastopamība šajos pētījumos bija mazāka visās aktīvi ārstētās grupās, salīdzinot ar placebo grupu, un citi dati, kas pieejami par dutasterīda vai alfa₁ adrenoreceptoru antagonistiem, neapstiprina palielinātu kardiovaskulāru risku (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Jaunveidojumi krūšu dziedzeros

Retos gadījumos ir ziņots, ka klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas periodā vīriešiem pēc dutasterīda lietošanas ir bijis krūts vēzis, tomēr epidemioloģiskajos pētījumos nav novērots, ka saistībā ar 5-alfa reduktāzes inhibitoru lietošanu palielinātos krūts vēža risks vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ārstiem jābrīdina pacienti nekavējoties informēt par jebkādam krūšu audu izmaiņām, piemēram, veidojumiem krūtīs vai izdalījumiem no krūtsgaliem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 10 ml/min) ārstēšana jāveic piesardzīgi, jo nav veikti pētījumi ar šo pacientu grupu.

Hipotensija

Ortostatiska: tāpat kā citu alfa₁-adrenoreceptoru antagonistu lietošanas gadījumā, arī ārstēšanas laikā ar tamsulosīnu iespējama asinsspiediena pazemināšanās, kas retos gadījumos var izraisīt sinkopi. Pacientiem, kuri sāk ārstēšanos ar Dutasteride/Tamsulosin Viatris, jāiesaka apsēsties vai apgulties, ja parādās pirmās ortostatiskās hipotensijas pazīmes (reibonis, vājums), kamēr simptomi izzūd.

Lai mazinātu ortostatiskas hipotensijas rašanās iespējamību, pacientam pirms FDE5 inhibitora lietošanas sākšanas jābūt sasniegtam hemodinamiski stabilam stāvoklim ar alfa₁-adrenoreceptoru antagonista terapiju.

Simptomātiska: vēlams ievērot piesardzību, alfa adrenoblokatorus, arī tamsulosīnu, lietojot vienlaicīgi ar FDE5 inhibitoriem (piemēram, sildenafilu, tadalafile, vardenafilu). Gan alfa₁-adrenoreceptoru antagonisti, gan FDE5 inhibitori ir vazodilatatori, kas var pazemināt asinsspiedienu. Vienlaicīga šo divu zāļu grupu lietošana var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Intraoperatīvais kustīgas varavīksnenes sindroms

Dažiem pacientiem, kuriem pašlaik tiek vai agrāk ir veikta ārstēšana ar tamsulosīnu, kataraktas operācijas laikā novērots intraoperatīvais kustīgas varavīksnenes sindroms (*Intraoperative Floppy Iris Syndrome; IFIS*) – šauras zīlītes sindroma paveids. *IFIS* var palielināt ar acīm saistītu komplikāciju attīstības risku operācijas laikā un pēc tās. Tāpēc nav ieteicams sākt ārstēšanu ar Dutasteride/Tamsulosin Viatris pacientiem, kuriem plānota kataraktas operācija.

Pirmsoperācijas izmeklējumu laikā kataraktu operējošajam ķirurgam un oftalmologu komandai jāpārbauda, vai pacients, kuram plānota kataraktas operācija, pašlaik netiek vai iepriekš nav ārstēts ar Dutasteride/Tamsulosin Viatris, lai varētu nodrošināt atbilstošu *IFIS* ārstēšanu operācijas laikā.

Ir atsevišķas liecības, ka ir noderīgi pārtraukt tamsulosīna lietošanu 1 – 2 nedēļas pirms kataraktas operācijas, taču ieguvums, ko sniedz ārstēšanas pārtraukšana pirms kataraktas operācijas, un terapijas pārtraukuma ilgums vēl nav apstiprināts.

Bojātas kapsulas

Dutasterīds uzsūcas caur ādu, tāpēc sievietēm, bērniem un pusaudžiem jāizvairās no saskares ar bojātām kapsulām (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ja notikusi saskare ar bojātām kapsulām, saskares vieta nekavējoties jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

CYP3A4 un CYP2D6 inhibitori

Tamsulosīna hidrohlorīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, ar ketokonazolu) vai — mazākā mērā — ar spēcīgiem CYP2D6 inhibitoriem (piemēram, paroksetīnu) var palielināt tamsulosīna ekspozīciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ tamsulosīna hidrohlorīds nav ieteicams pacientiem, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, un tas piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, spēcīgu vai vidēji spēcīgu CYP2D6 inhibitoru, CYP3A4 un CYP2D6 inhibitoru kombināciju, kā arī pacientiem ar vāju CYP2D6 metabolismu.

Aknu darbības traucējumi

Dutasterīds/tamsulosīns nav pētīts pacientiem ar aknu slimību. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Dutasteride/Tamsulosin Viatris jālieto uzmanīgi (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti zāļu mijiedarbības pētījumi ar dutasterīdu/tamsulosīnu. Tālāk sniegta informācija, kas pieejama par atsevišķajām šo zāļu sastāvdaļām.

Dutasterīds

Informāciju par seruma PSA līmeņa samazināšanos dutasterīda terapijas laikā un norādījumus par prostatas vēža diagnostiku skatīt 4.4. apakšpunktā.

Citu zāļu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku

Dutasterīds galvenokārt izdalās metabolisma ceļā. *In vitro* pētījumi liecina, ka šo metabolismu katalizē CYP3A4 un CYP3A5. Oficiāli pētījumi par mijiedarbību ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem nav veikti. Tomēr populācijas farmakokinētikas pētījumā nelielam skaitam pacientu, kuri vienlaikus tika ārstēti ar verapamilu vai diltiazemu (vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori un P-glikoproteīna inhibitori), dutasterīda koncentrācija serumā vidēji bija attiecīgi 1,6 – 1,8 reizes lielāka nekā pārējiem pacientiem.

Ilgstoša dutasterīda kombinēšana ar medikamentiem, kas ir spēcīgi CYP3A4 enzīma inhibitori (piemēram, ritonavīrs, indinavīrs, nefazodons, itrakonazols, perorāli (iekšķīgi) lietots ketokonazols), var palielināt dutasterīda koncentrāciju serumā. Pastiprināta 5-alfa-reduktāzes inhibīcija palielinātas dutasterīda iedarbības dēļ nav raksturīga. Tomēr var tikt apsvērta dutasterīda lietošanas biežuma samazināšana, ja tiek novērotas blakusparādības. Jāņem vērā, ka enzīma inhibīcijas gadījumā ilgais eliminācijas pusperiods var kļūt vēl garāks un var būt nepieciešami vairāk nekā 6 mēneši vienlaicīgas terapijas, lai sasniegtu jaunu līdzsvara stāvokli.

12 g holestiramīna ievadīšana stundu pēc vienas dutasterīda 5 mg devas lietošanas dutasterīda farmakokinētiku neietekmēja.

Dutasterīda ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Nelielā (n=24) divas nedēļas ilgā pētījumā, kurā piedalījās veseli vīrieši, dutasterīds (0,5 mg dienā) tamsulosīna vai terazosīna farmakokinētiku neietekmēja. Šajā pētījumā netika novērota arī farmakodinamiska mijiedarbība.

Dutasterīdam nav ietekmes uz varfarīna vai digoksīna farmakokinētiku. Tas norāda, ka dutasterīds neinhibē/neinducē CYP2C9 vai transportvielas P-glikoproteīna darbību. *In vitro* mijiedarbības pētījumi rāda, ka dutasterīds neinhibē enzīmus CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP3A4.

Tamsulosīns

Tamsulosīna hidrohlorīda lietošana vienlaikus ar zālēm, kas var pazemināt asinsspiedienu, to vidū ar anestēzijas līdzekļiem, FDE5 inhibitoriem un citiem alfa₁-adrenoreceptoru antagonistiem, var izraisīt pastiprinātu hipotensīvo iedarbību. Dutasterīdu/tamsulosīnu nevajadzētu lietot kombinācijā ar citiem alfa₁-adrenoreceptoru antagonistiem.

Tamsulosīna hidrohlorīda un ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) vienlaicīgas lietošanas gadījumā tamsulosīna hidrohlorīda C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 2,2 un 2,8 reizes. Tamsulosīna hidrohlorīda un paroksetīna (spēcīga CYP2D6 inhibitora) vienlaicīgas lietošanas gadījumā tamsulosīna hidrohlorīda C_{max} un AUC palielinājās attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes. Līdzīgs ekspozīcijas pieaugums paredzams personām ar vāju CYP2D6 metabolismu, salīdzinot ar personām ar labu metabolismu, ja zāles lieto kopā ar spēcīgiem

CYP3A4 inhibitoriem. CYP3A4 un CYP2D6 inhibitoru lietošana vienlaikus ar tamsulosīna hidrohlorīdu nav klīniski novērtēta, tomēr ir iespējama būtiska tamsulosīna ekspozīcijas palielināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga tamsulosīna hidrohlorīda (0,4 mg) un cimetidīna (400 mg ik pēc sešām stundām sešas dienas) lietošana izraisīja tamsulosīna hidrohlorīda klīrensa samazināšanos (26%) un AUC palielināšanos (44%). Dutasterīdu/tamsulosīnu lietojot kombinācijā ar cimetidīnu, jāievēro piesardzība.

Nav veikts konkrēts zāļu mijiedarbības pētījums starp tamsulosīna hidrohlorīdu un varfarīnu. *In vitro* un *in vivo* veikts neliels skaits pētījumu, un to rezultāti nav pārliecinoši. Taču diklofenaks un varfarīns var palielināt tamsulosīna eliminācijas ātrumu. Vienlaikus lietojot varfarīnu un tamsulosīna hidrohlorīdu, jāievēro piesardzība.

Lietojo tamsulosīna hidrohlorīdu vienlaicīgi ar atenololu, enalaprilu, nifedipīnu vai teofilīnu, mijiedarbība nav novērota. Vienlaicīga furosemīda lietošana samazina tamsulosīna līmeni plazmā, taču tamsulosīna koncentrācija paliek normas robežās, tāpēc deva nav jāpielāgo.

In vitro ne diazepāms, ne propranolols, trihlormetiazīds, hlormadinons, amitriptilīns, diklofenaks, glibenklamīds un simvastatīns nemaina tamsulosīna brīvo frakciju cilvēka plazmā. Arī tamsulosīns nemaina diazepāma, propranolola, trihlormetiazīda un hlormadinona brīvo frakciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Dutasterīds/Tamsulosin Viatris ir kontrindicēts lietošanai sievietēm. Nav veikti pētījumi par dutasterīda/tamsulosīna ietekmi uz grūtniecību, barošanu ar krūti un auglību. Tālāk sniegta informācija, kas pieejama no pētījumiem ar atsevišķajām sastāvdaļām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Tāpat kā citi 5-alfa-reduktāzes inhibitori, dutasterīds inhibē testosterona pārveidošanos par dihidrotestosteronu un, ja to lieto sieviete, kura iznēsā vīriešu dzimuma augli, tas var nomākt augļa ārējo dzimumorgānu attīstību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņēma dutasterīdu, spermā tika atrasts neliels dutasterīda daudzums. Nav zināms, vai varētu būt vērojama nelabvēlīga ietekme uz vīriešu dzimuma augli, ja tā mātei ir saskare ar dutasterīda terapiju saņemšana pacienta spermu (vislielākais risks ir pirmajās 16 grūtniecības nedēļās).

Tāpat kā lietojot visus 5-alfa reduktāzes inhibitorus, ja pacienta partnerei ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, pacientam tiek ieteikts novērst partneres saskari ar viņa spermu, lietojot prezervatīvu.

Tamsulosīna hidrohlorīda lietošana grūsnām žurkām un trušu mātītēm neizraisīja pazīmes, kas liecinātu par kaitīgu ietekmi uz augli.

Informāciju par preklīniskajiem datiem skatiet 5.3. apakšpunktā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dutasterīds vai tamsulosīns izdalās cilvēka krūts pienā.

Fertilitāte

Saņemti ziņojumi, ka dutasterīds ietekmē spermas īpašības (spermatozoīdu skaita, spermas tilpuma un spermatozoīdu kustīguma samazinājums) veseliem vīriešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav iespējams izslēgt vīrieša auglības samazināšanās iespēju.

Tamsulosīna hidrohlorīda ietekme uz spermatozoīdu skaitu vai to funkciju nav vērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu dutasterīda/tamsulosīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jāinformē par to, ka, lietojot Dutasteride/Tamsulosin Viatris, var rasties ar ortostatisko hipotensiju saistīti simptomi, piemēram, reibonis.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Šeit sniegtie dati attiecas uz vienlaicīgu dutasterīda un tamsulosīna lietošanu no *CombAT* (*Combination of Avodart and Tamsulosin*) pētījuma 4 gadu analīzes, kur tika salīdzināta 0,5 mg dutasterīda un 0,4 mg tamsulosīna lietošana vienu reizi dienā četrus gadus vienlaicīgas lietošanas veidā vai monoterapijā. Ir pierādīta dutasterīda/tamsulosīna bioekvivalence ar vienlaicīgi lietotu dutasterīdu un tamsulosīnu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sniegta arī informācija par atsevišķo sastāvdaļu (dutasterīda un tamsulosīna) nevēlamo blakusparādību raksturojumu. Ņemiet vērā, ka ne visas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas atsevišķo sastāvdaļu lietošanas gadījumā, novērotas arī dutasterīda/tamsulosīna lietošanas gadījumā, taču tās norādītas ārsta zināšanai.

CombAT pētījuma dati par 4 gadiem liecināja, ka jebkuras pētnieku novērtētas ar zāļu lietošanu saistītas blakusparādības sastopamība pirmajā, otrajā, trešajā un ceturtajā ārstēšanas gadā bija attiecīgi 22%, 6%, 4% un 2% dutasterīda/tamsulosīna kombinētai terapijai, 15%, 6%, 3% un 2% dutasterīda monoterapijai un 13%, 5%, 2% un 2% tamsulosīna monoterapijai. Lielāks blakusparādību biežums kombinētas terapijas grupā pirmajā ārstēšanas gadā bija šajā grupā novēroto reproduktīvās sistēmas traucējumu, īpaši ejakulācijas traucējumu, lielākas sastopamības dēļ.

Ziņots par pētnieku novērtētām ar zāļu lietošanu saistītām blakusparādībām, kuru biežums *CombAT* pētījuma pirmajā ārstēšanas gadā, LPH monoterapijas klīniskajos pētījumos un REDUCE pētījumā ir 1% vai lielāks; šo blakusparādību biežums norādīts tālāk tabulā.

Turklāt dati par tamsulosīna nevēlamām blakusparādībām, kas norādīti tālāk, pamatojas uz informāciju, kas pieejama publiski. Nevēlamo blakusparādību biežums var palielināties, lietojot kombinētu terapiju.

Nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajos pētījumos:

bieži: $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$, retāk: $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$, reti: $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$, ļoti reti: $< 1/10\,000$.

Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības	Dutasterīds+tamsulosīns ^a	Dutasterīds	Tamsulosīns ^c
Nervu sistēmas traucējumi	Sinkope	-	-	Reti
	Reibonis	Bieži	-	Bieži
	Galvassāpes	-	-	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Sirds mazspēja (salikts termins ¹)	Retāk	Retāk ^d	-
	Sirdsklauves	-	-	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ortostatiska hipotensija	-	-	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Rinīts	-	-	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums	-	-	Retāk
	Caureja	-	-	Retāk
	Slikta dūša	-	-	Retāk
	Vemšana	-	-	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Angioedēma	-	-	Reti
	Stīvensa-Džonsona sindroms	-	-	Ļoti reti
	Nātrene	-	-	Retāk
	Izsitumi	-	-	Retāk
	Nieze	-	-	Retāk
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Priapisms	-	-	Ļoti reti
	Impotence ³	Bieži	Bieži ^b	-
	Dzimumtieksmes pārmaiņas (samazināšanās) ³	Bieži	Bieži ^b	-
	Ejakulācijas traucējumi ^{3 ^}	Bieži	Bieži ^b	Bieži
	Krūšu patoloģijas ²	Bieži	Bieži ^b	-
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	-	-	Retāk

^a. Dutasterīds + tamsulosīns: no *CombAT* pētījuma – ārstēšanas laikā no 1. līdz 4. gadam nevēlamo blakusparādību biežums mazinājās.

^b. Dutasterīds: no LPH monoterapijas klīniskajiem pētījumiem.

^c. Tamsulosīns: no ES tamsulosīna drošuma pamatraksturojuma.

^d. REDUCE pētījums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

¹. Sirds mazspējas saliktais termins ietver sastrēguma sirds mazspēju, sirds mazspēju, kreisā kambara mazspēju, akūtu sirds mazspēju, kardiogēnu šoku, akūtu kreisā kambara mazspēju, labā kambara mazspēju, akūtu labā kambara mazspēju, kambaru mazspēju, kardiopulmonālu mazspēju, sastrēguma kardiomiopātiju.

². Ietver krūšu jutīgumu un krūšu dziedzeru palielināšanos.

³. Šīs seksuāla rakstura nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar dutasterīda terapiju (iekļaujot monoterapiju un kombināciju ar tamsulosīnu). Šīs nevēlamās blakusparādības var saglabāties pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dutasterīda loma attiecībā uz to saglabāšanos nav zināma.

[^]. Ietver samazinātu spermas tilpumu.

CITI DATI

REDUCE pētījums parādīja lielāku prostatas vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamību ar dutasterīdu ārstētiem vīriešiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Nav noskaidrots, vai šī pētījuma rezultātus ietekmēja dutasterīda iedarbība, mazinot prostatas izmēru, vai ar pētījumu saistītie faktori.

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas lietošanas laikā novērots krūts dziedzeru vēzis vīriešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas uzraudzības dati

Blakusparādības pēcreģistrācijas uzraudzības laikā visā pasaulē tiek konstatētas, izmantojot spontānos pēcreģistrācijas ziņojumus, tāpēc patiesais sastopamības biežums nav zināms.

Dutasterīds

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: alerģiskas reakcijas, tai skaitā izsitumi, nieze, nātrene, lokalizēta tūska un angioedēma.

Psihiskie traucējumi

Nav zināmi: depresija.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: alopecija (galvenokārt ķermeņa apmatojuma zudums), hipertrihoze.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Nav zināmi: sāpes sēkliniekos un sēklinieku pietūkums.

Tamsulosīns

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par saistību starp šaurās zīlītes sindroma paveidu, ko sauc par intraoperatīvo kustīgas varavīksnenes sindromu (*IFIS*), kataraktas operācijas laikā un ārstēšanu ar alfa₁-adrenoreceptoru antagonistiem, ieskaitot tamsulosīnu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Saistībā ar tamsulosīna lietošanu ziņots arī par priekškambaru mirdzaritmiju, aritmiju, tahikardiju, aizdusu, asiņošanu no deguna, redzes miglošanos, redzes traucējumiem, *erythema multiforme*, ekfoliatīvo dermatītu, ejakulācijas traucējumiem, retrogrādo ejakulāciju, nespēju ejakulēt un sausu muti. Traucējumu biežumu un tamsulosīna nozīmi to izraisīšanā nevar pārlicinoši noskaidrot.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Nav pieejami dati par dutasterīda/tamsulosīna pārdozēšanu. Tālāk sniegta informācija, kas pieejama par atsevišķajām sastāvdaļām.

Dutasterīds

Pētījumos ar brīvprātīgajiem 7 dienas tika lietots līdz 40 mg dutasterīda dienā vienā devā (80 reizes vairāk nekā terapeitiskā deva) bez nozīmīgām drošības problēmām. Klīniskos pētījumos pacientiem dutasterīdu 5 mg dienas devā lietoja 6 mēnešus. Citas blakusparādības papildus tām, kas novērojamas, lietojot terapeitisko 0,5 mg devu, neradās. Nav specifiska dutasterīda antidota, tāpēc, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāveic piemērota simptomātiska un balstterapija.

Tamsulosīns

Ziņots par akūtu 5 mg tamsulosīna hidrohlorīda pārdozēšanu. Tika novērota akūta hipotensija (sistoliskais asinsspiediens 70 mmHg), vemšana un caureja, kas tika ārstēta ar šķidruma aizstājterapiju, un pacientu varēja izrakstīt no slimnīcas tai pašā dienā. Akūtas hipotensijas gadījumā, kas rodas pēc pārdozēšanas, jānodrošina kardiovaskulārās funkcijas atbalsts. Asinsspiedienu var atjaunot un sirdsdarbību normalizēt, noguldot pacientu. Ja tas nelīdz, var ievadīt tilpumu palielinošus līdzekļus, un, ja nepieciešams, vazopresorus līdzekļus. Jākontrolē nieru darbība un jānodrošina vispārēja uzturoša terapija. Dialīzes lietošana visticamāk nepalīdzēs, jo tamsulosīns ļoti lielā apjomā saistās ar plazmas olbaltumiem.

Tāda ārstēšana kā vemšanas ierosināšana var kavēt uzsūkšanos. Ja ir lietots liels zāļu daudzums, var veikt kuņģa skalošanu un lietot aktīvo ogli un osmotisku caurejas līdzekli, piemēram, nātrija sulfātu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: uroloģiskie līdzekļi, alfa adrenoreceptoru antagonisti, ATĶ kods: G04CA52

Dutasterīds/tamsulosīns ir divu zāļu kombinācija: dutasterīds – duāls 5 α -reduktāzes inhibitors (5 ARI) – un tamsulosīna hidrohlorīds - α_{1a} un α_{1d} adrenoreceptoru antagonists. Šīm zālēm ir savstarpēji papildinošs darbības mehānisms, kas strauji mazina simptomus, uzlabo urīna plūsmu un mazina akūtas urīna retences (AUR) risku un LPH ķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamību.

Dutasterīds inhibē gan 1., gan 2. tipa 5-alfa-reduktāzes izoenzīmus, kas nodrošina testosterona pārveidošanos par dihidrotestosteronu (DHT). DHT ir androgēns hormons, kas primāri nodrošina prostatas augšanu un LPH attīstību. Tamsulosīns inhibē α_{1a} un α_{1d} adrenoreceptorus prostatas stromas gludajā muskulatūrā un urīnpūšļa kaklīnā. Aptuveni 75% α_1 receptoru prostatā pieder α_{1a} apakštipam.

Dutasterīda lietošana kopā ar tamsulosīnu

Tālāk sniegta informācija, kas pieejama par dutasterīda un tamsulosīna vienlaicīgas lietošanas terapiju.

Četrus gadus ilgā multicentriskā, daudznacionālā, randomizētā (nejaušinātā), dubultaklā paralēlu grupu pētījumā 0,5 mg dutasterīda dienā (n=1623), 0,4 mg tamsulosīna dienā (n=1611) vai 0,5 mg dutasterīda un 0,4 mg tamsulosīna kombināciju (n=1610) vērtēja vīriešiem ar vidēji smagiem vai smagiem LPH simptomiem, kuriem prostata ir ≥ 30 ml un PSA 1,5 – 10 ng/ml robežās. Apmēram 53% pacientu bija iepriekš ārstēti ar 5-alfa-reduktāzes inhibitoru vai alfa₁-adrenoreceptoru antagonistu. Primārais vērtētais efektivitātes raksturlielums pirmajos 2 ārstēšanas gados bija pārmaiņas Starptautiskā prostatas simptomu skalā (*International Prostate Symptom Score – IPSS*), kas sastāv no 8 vienībām un balstās uz AUA-SI ar papildu jautājumu par dzīves kvalitāti.

Sekundārie vērtētie efektivitātes raksturlielumi pēc 2 gadiem bija maksimālais urīna plūsmas ātrums (Q_{max}) un prostatas tilpums. Kombinācijas lietošana radīja nozīmīgas pārmaiņas IPSS no 3. mēneša, salīdzinot ar dutasterīdu, un no 9. mēneša, salīdzinot ar tamsulosīnu. Kombinācijas lietošana radīja nozīmīgas Q_{max} pārmaiņas no 6. mēneša, salīdzinot gan ar dutasterīdu, gan tamsulosīnu.

Dutasterīda un tamsulosīna kombinācija nodrošina labāku simptomu mazināšanos nekā katra no sastāvdaļām atsevišķi. Pēc 2 gadu ārstēšanas vienlaicīgās terapijas grupā bija statistiski nozīmīga koriģētā vidējā simptomu punktu skaita mazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, par -6,2 vienībām.

Koriģētais vidējais plūsmas ātruma uzlabojums, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 2,4 ml/s kombinētās terapijas grupā, 1,9 ml/s dutasterīda grupā un 0,9 ml/s tamsulosīna grupā. Koriģētās vidējās LPH Ietekmes indeksa (BII) izmaiņas bija -2,1 vienība kombinētās terapijas grupā, -1,7 vienības dutasterīda grupā un -1,5 vienības tamsulosīna grupā. Šī plūsmas ātruma un BII uzlabošanās vienlaicīgās terapija grupā bija statistiski nozīmīga, salīdzinot ar abām monoterapijām.

Kopējā prostatas tilpuma un pārejas zonas tilpuma mazināšanās pēc 2 gadu ārstēšanas vienlaicīgās terapijas gadījumā bija statistiski nozīmīga, salīdzinot ar tamsulosīna monoterapiju.

Primārais vērtētais efektivitātes raksturlielums pēc 4 ārstēšanas gadiem bija laiks līdz pirmajam AUR gadījumam vai ar LPH saistītai ķirurģiskai operācijai. Pēc 4 ārstēšanas gadiem kombinēta terapija statistiski nozīmīgi samazināja AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas risku (risku samazināšanās par 65,8%, $p < 0,001$ [95% TI 54,7% - 74,1%]), salīdzinot ar tamsulosīna monoterapiju. AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas sastopamība 4 gadu laikā bija 4,2% kombinētās terapijas gadījumā un 11,9% tamsulosīna lietošanas gadījumā ($p < 0,001$). Salīdzinot ar dutasterīda monoterapiju, kombinēta terapija samazināja AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas risku par 19,6% ($p = 0,18$ [95% TI - 10,9% - 41,7%]). AUR vai ar LPH saistītas ķirurģiskas operācijas sastopamība 4 gadu laikā bija 5,2% dutasterīda lietošanas gadījumā.

Sekundārie vērtētie efektivitātes raksturlielumi pēc 4 ārstēšanas gadiem bija laiks līdz slimības klīniskai progresēšanai (salikts rādītājs, kas sastāv no IPSS pasliktināšanās par ≥ 4 punktiem, ar LPH saistītiem AUR gadījumiem, nesaturēšanas, urīnceļu infekcijas (UCI) un nieru mazspējas), pārmaiņas Starptautiskā prostatas simptomu skalā (IPSS), maksimālā urīna plūsmas ātruma (Q_{max}) un prostatas tilpuma pārmaiņas. IPSS sastāv no 8 vienībām un balstās uz AUA-SI ar papildu jautājumu par dzīves kvalitāti. Turpmāk norādīti 4 ārstēšanas gados sasniegtie rezultāti:

Raksturlielums	Laiks	Kombinācija	Dutasterīds	Tamsulosīns
AUR vai ar LPH saistīta ķirurģiska operācija (%)	Sastopamība 48. mēnesī	4,2	5,2	11,9a
Klīniska progresēšana* (%)	48. mēnesis	12,6	17,8b	21,5a
IPSS (vienības)	[Sākums] 48 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[16,6] -6,3	[16,4] -5,3b	[16,4] -3,8a
Q_{max} (ml/s)	[Sākums] 48 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[10,9] 2,4	[10,6] 2,0	[10,7] 0,7a
Prostatas tilpums (ml)	[Sākums] 48 mēneši (% pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[54,7] -27,3	[54,6] -28,0	[55,8] +4,6a
Prostatas pārejas zonas tilpums (ml)#	[Sākums] 48 mēneši (% pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[27,7] -17,9	[30,3] -26,5	[30,5] 18,2a
LPH ietekmes indekss (BII) (vienības)	[Sākums] 48 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[5,3] -2,2	[5,3] -1,8b	[5,3] -1,2a

IPSS aptauja par 8 kritērijiem (ar LPH saistīts veselības stāvoklis) (vienības)	[Sākums] 48 mēneši (pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli)	[3,6] -1,5	[3,6] -1,3b	[3,6] -1,1a
---	---	---------------	----------------	----------------

Sākotnējās vērtības ir vidējās vērtības, un pārmaiņas no sākotnējām vērtībām ir pielāgotas vidējās pārmaiņas.

* Klīniska slimības progresēšana tika definēta kā salikts rādītājs, kas sastāv no IPSS pasliktināšanās par ≥ 4 punktiem, ar LPH saistītiem AUR gadījumiem, nesaturēšanas, UCI un nieru mazspējas.

Mērīts noteiktās vietās (13% randomizētu (nejaušinātu) pacientu)

a. Kombinācija radīja nozīmīgas ($p < 0,001$) pārmaiņas, salīdzinot ar tamsulosīnu, 48. mēnesī

b. Kombinācija radīja nozīmīgas ($p < 0,001$) pārmaiņas, salīdzinot ar dutasterīdu, 48. mēnesī

Dutasterīds

Trīs primārās efektivitātes daudznacionālos, multicentru, placebo kontrolētos, dubultaklos pētījumos, kas ilga 2 gadus, dutasterīda 0,5 mg dienā vai placebo ietekmi vērtēja 4325 vīriešiem, kuriem bija vidēji smagi vai smagi LPH simptomi un kuru prostatas tilpums bija ≥ 30 ml un PSA līmenis no 1,5 līdz 10 ng/ml.

Pētījumi tika turpināti atklātu pētījumu pagarinājumu veidā līdz 4 gadiem, visiem pacientiem, kuri palika pētījumā, lietojot to pašu 0,5 mg dutasterīda devu. 37% sākumā placebo lietošanai randomizēto (nejaušināto) pacientu un 40% dutasterīda lietošanai randomizēto (nejaušināto) pacientu palika pētījumā 4 gadus. Vairums (71%) no 2340 pacientiem atklātos pētījumu pagarinājumos saņēma atklātu ārstēšanu vēl 2 gadus.

Svarīgākie klīniskās efektivitātes rādītāji bija Amerikas Urologu asociācijas Simptomu indekss (AUA-SI), maksimālā urīna plūsma (Q_{max}) un akūtas urīna retences (AUR) un ar LPH saistītu ķirurģisku iejaukšanos biežums.

AUA-SI ir no septiņām daļām sastāvoša anketa par simptomiem, kas saistīti ar LPH, kurā maksimālais punktu skaits ir 35. Pētījumu sākumā lielākajai daļai pacientu vidējais punktu skaits bija aptuveni 17. Pēc 6 mēnešu, gada un divu gadu terapijas vidējais uzlabojums placebo grupā bija attiecīgi 2,5, 2,5 un 2,3 punkti, bet dutasterīda grupā - attiecīgi 3,2, 3,8 un 4,5 punkti. Atšķirība starp grupām bija statistiski nozīmīga. AUA-SI uzlabošanās, kas novērota dubultaklas ārstēšanas pirmajos 2 gados, saglabājās arī 2 gadus ilgos atklātos pētījumu pagarinājumos.

Q_{max} (maksimālā urīna plūsma)

Vidējais sākotnējais Q_{max} rādītājs pētījumiem bija aptuveni 10 ml/s (normāli $Q_{max} \geq 15$ ml/s). Pēc viena un divu gadu terapijas placebo grupā plūsma bija palielinājusies attiecīgi par 0,8 un 0,9 ml/s, bet dutasterīda grupā attiecīgi par 1,7 un 2,0 ml/s. Atšķirība starp grupām no 1. līdz 24. mēnesim bija statistiski nozīmīga. Maksimālā urīna plūsmas ātruma palielināšanās, kas novērota dubultaklas ārstēšanas laikā pirmos 2 gadus, saglabājās arī 2 gadus ilgos atklātos pētījumu pagarinājumos.

Akūta urīna retence un ķirurģiska iejaukšanās

Pēc divus gadus ilgas ārstēšanas AUR biežums placebo grupā bija 4,2%, bet dutasterīda grupā 1,8% (risks samazinājums par 57%). Šī atšķirība ir statistiski nozīmīga un norāda, ka 42 pacientiem (95% TI 30 - 73) nepieciešama divus gadus ilga ārstēšana, lai izvairītos no viena AUR gadījuma.

Ar LPH saistītas ķirurģiskas iejaukšanās biežums pēc diviem gadiem placebo grupā bija 4,1% un dutasterīda grupā 2,2% (risks samazinājums par 48%). Šī atšķirība ir statistiski nozīmīga, un tā norāda, ka 51 pacientam (95% TI 33 - 109) nepieciešama divus gadus ilga ārstēšana, lai izvairītos no vienas ķirurģiskas iejaukšanās.

Matu augšana

III fāzes programmā dutasterīda ietekme uz matu augšanu netika īpaši pētīta, tomēr 5-alfa-reduktāzes inhibitori var samazināt matu izkrišanu un stimulēt matu augšanu personām ar vīrišķā tipa matu izkrišanu (vīriešu androgēno alopeciju).

Vairogdziedzera funkcija

Vairogdziedzera funkcija tika izvērtēta gadu ilgā pētījumā veseliem vīriešiem. Brīvā tiroksīna līmenis dutasterīda terapijas laikā bija stabils, bet TSH līmenis pēc vienu gadu ilgas ārstēšanas bija nedaudz paaugstināts (par 0,4 mkSV/ml), salīdzinot ar placebo grupu. Tomēr, tā kā TSH līmeņi bija dažādi, vidējais TSH koncentrāciju spektrs (1,4 – 1,9 mkSV/ml) bija normas robežās (0,5 – 5,6 mkSV/ml), un brīvā tiroksīna līmenis bija stabils normas robežās un līdzīgs placebo un dutasterīda grupās, TSH izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Nevienā klīniskajā pētījumā netika novērota dutasterīda negatīva ietekme uz vairogdziedzera funkciju.

Krūšu jaunveidojumi

Divus gadus ilgos klīniskos pētījumos, kuros dutasterīda ietekme tika novērota 3374 pacientgadu, un uzsākot 2 gadus ilgu atklātu papildus pētījumu, tika ziņots par 2 krūts vēža gadījumiem vīriešu dzimuma pacientiem, kuri saņēma dutasterīdu, un par vienu gadījumu pacientam, kurš saņēma placebo. Četrus gadus ilgos *CombAT* un *REDUCE* klīniskajos pētījumos ar 17489 pacientgadu dutasterīda ekspozīciju un 5027 pacientgadu dutasterīda un tamsulosīna kombinācijas ekspozīciju nevienā no terapijas grupām netika ziņots par krūts vēža gadījumiem.

Divos epidemioloģiskos gadījumu kontroles pētījumos, no kuriem viens notika ASV (par 339 krūts vēža slimniekiem un 6780 kontroles personām) un otrs Lielbritānijas veselības aprūpes sistēmas datubāzē (par 398 krūts vēža slimniekiem un 3930 kontroles personām), nav novērots, ka 5-ARI lietošana palielinātu krūts vēža risku vīriešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirmā pētījuma rezultāti neliecina par pozitīvu saistību starp krūts vēža rašanos vīriešiem (krūts vēža diagnozes noteikšanas relatīvais risks pēc vismaz vienu gadu ilgas zāļu lietošanas salīdzinājumā ar lietošanu mazāk par gadu ir 0,70: (95 % TI 0,34–1,45)). Otrajā pētījumā ar 5-ARI lietošanu saistīta krūts vēža rašanās riska attiecība (salīdzinājumā ar šo zāļu nelietošanu) bija 1,08 (95 % TI 0,62–1,87).

Cēloņsakarība starp krūts vēža rašanos un dutasterīda ilgstošu lietošanu nav pierādīta.

Ietekme uz vīriešu auglību

Dutasterīda lietošanas ietekme uz spermas īpašībām, lietojot to pa 0,5 mg dienā, tika pētīta veseliem brīvprātīgajiem vecumā no 18 līdz 52 gadiem (n=27 dutasterīds, n=23 placebo) 52 nedēļas ilgā terapijas periodā un 24 nedēļas ilgā pēcterapijas novērojumā. Pēc 52 nedēļām vidējais procentuālais spermatozoīdu skaita, spermas tilpuma un spermatozoīdu kustīguma samazinājums, salīdzinot ar sākotnējo, dutasterīda grupā bija attiecīgi 23%, 26% un 18%, koriģējot pēc izmaiņām no sākotnējiem rādītājiem placebo grupā. Ietekmi uz spermatozoīdu koncentrāciju un spermatozoīdu morfoloģiju nekonstatēja. Pēc 24 nedēļu novērošanas vidējās procentuālās spermatozoīdu kopējā skaita izmaiņas dutasterīda grupā joprojām bija par 23% mazākas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni. Kaut arī visu spermas raksturojošo lielumu vidējās vērtības visos laika punktos bija normas robežās un neatbilda iepriekš noteiktajiem statistiski nozīmīgas atšķirības kritērijiem (30%), diviem pacientiem dutasterīda grupā spermatozoīdu skaita samazinājums pēc 52 nedēļām bija vairāk nekā 90% no sākotnējā, 24 nedēļu ilgajā novērošanas periodā atjaunošanās notika tikai daļēji. Nav iespējams izslēgt vīrieša auglības samazināšanās iespēju.

Kardiovaskulāras blakusparādības

Četru gadu LPH pētījumā ar dutasterīda un tamsulosīna kombināciju 4844 vīriešiem (*CombAT* pētījumā) apvienotā sirds mazspējas termina sastopamība kombinācijas grupā (14/1610, 0,9%) bija lielāka nekā katrā no monoterapijas grupām: dutasterīds (4/1623, 0,2%) un tamsulosīns (10/1611, 0,6%).

Atsevišķā 4 gadus pētījumā 8231 vīrietim vecumā no 50 līdz 75 gadiem ar iepriekšēju negatīvu biopsijas rezultātu attiecībā uz prostatas vēzi un sākotnējo PSA starp 2,5 ng/ml un 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija 50 – 60 gadu veci, vai starp 3 ng/ml un 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija vecāki par 60 gadiem (*REDUCE* pētījumā), apvienotā sirds mazspējas termina sastopamība bija lielāka pētāmajām personām, kuras lietoja dutasterīdu pa 0,5 mg vienu reizi dienā (30/4105, 0,7%), nekā pētāmajām personām, kuras lietoja placebo (16/4126, 0,4%). Šī pētījuma *post-hoc* analīze parādīja lielāku apvienotā sirds mazspējas termina sastopamību pētāmajām personām, kuras vienlaikus lietoja dutasterīdu un alfa₁-adrenoreceptoru antagonistu (12/1152, 1,0%), nekā pētāmajām personām, kuras lietoja dutasterīdu bez alfa₁-adrenoreceptoru antagonista (18/2953, 0,6%), placebo un alfa₁-adrenoreceptoru antagonistu (1/1399, <0,1%) vai placebo bez alfa₁-adrenoreceptoru antagonista (15/2727, 0,6%).

12 randomizētu (nejaušinātu), ar placebo vai salīdzināmām zālēm kontrolētu klīnisku pētījumu metaanalīzē (n=18 802) par kardiovaskulāru blakusparādību risku dutasterīda lietotājiem (salīdzinot ar kontrolgrupām) netika atklāta konsekvanta statistiski nozīmīga sirds mazspējas riska palielināšanās (RR 1,05; 95% TI 0,71, 1,57), akūta miokarda infarkta riska palielināšanās (RR 1,00; 95% TI 0,77, 1,30) vai insulta riska palielināšanās (RR 1,20; 95% TI 0,88, 1,64).

Prostatas vēzis un augstas pakāpes audzēji

Četru gadu placebo un dutasterīda salīdzinājumā 8231 vīrietim vecumā no 50 līdz 75 gadiem ar iepriekšēju negatīvu biopsijas rezultātu attiecībā uz prostatas vēzi, un sākotnējo PSA no 2,5 ng/ml līdz 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija 50 – 60 gadu veci, vai starp 3 ng/ml un 10,0 ng/ml, ja vīrieši bija vecāki par 60 gadiem (*REDUCE* pētījumā), 6706 pētāmām personām tika veikta prostatas punkcijas biopsija (ko galvenokārt noteica prasība protokolā), kuras dati bija pieejami analīzei, lai noteiktu punktu skaitu pēc Glīsona skalas. 1517 pētāmām personām pētījumā diagnosticēja prostatas vēzi. Vairums biopsijā atklāto prostatas vēža gadījumu abās ārstēšanas grupās bija zemas pakāpes (5 – 6 punkti pēc Glīsona skalas, 70%).

Dutasterīda grupā prostatas vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamība (n=29, 0,9%) bija lielāka nekā placebo grupā (n=19, 0,6%) (p=0,15). Pirmajā un otrajā gadā pētāmo personu skaits ar vēzi, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, dutasterīda grupā (n=17, 0,5%) un placebo grupā (n=18, 0,5%) bija līdzīgs. Trešajā un ceturtajā gadā dutasterīda grupā diagnosticēja vairāk vēža gadījumu, kas vērtējami ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, (n=12, 0,5%) nekā placebo grupā (n=1, <0,1%) (p=0,0035). Nav pieejami dati par dutasterīda ietekmi uz vīriešiem ar prostatas vēža risku pēc ceturta gada. Procentuālais pētāmo personu daudzums, kuriem pētījuma periodos (1. – 2. gadā un 3. – 4. gadā) diagnosticēja vēzi, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, dutasterīda grupā bija nemainīgs (0,5% katrā laika periodā), bet placebo grupā procentuālais pētāmo personu daudzums, kam diagnosticēja vēzi, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, 3. - 4. gadā bija mazāks nekā 1. – 2. gadā (attiecīgi <0,1% pret 0,5%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nebija nekādu vēža, kas vērtējams ar 7 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, sastopamības atšķirību (p=0,81).

2 gadu ilgā *REDUCE* pētījuma pagarinājumā neatklāja jaunus prostatas vēža gadījumus ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas.

Četru gadu LPH pētījumā (*CombAT*) pēc protokola nebija obligāti jāveic biopsija, un visi prostatas vēža gadījumi tika atklāti pēc nepieciešamības veiktās biopsijās. Vēža, kas vērtējams ar 8 – 10 punktiem pēc Glīsona skalas, gadījumu skaits bija n=8 (0,5%) dutasterīda lietošanas gadījumā, n=11 (0,7%) tamsulosīna lietošanas gadījumā un n=5 (0,3%) kombinētas terapijas gadījumā.

Četru atšķirīgu epidemioloģisku populācijas pētījumu (no kuriem divos bija iegūti dati par 174 895, trešajā par 13 892 un ceturtajā - 38 058 personām) dati liecināja, ka 5-alfa reduktāzes inhibitoru lietošana nav saistīta ne ar augstas pakāpes prostatas vēža, ne prostatas vēža rašanos un ne ar kopējo mirstību.

Sakarība starp dutasterīda lietošanu un augstas pakāpes prostatas vēzi nav skaidra.

Ietekme uz seksuālo funkciju

Dutasterīda/tamsulosīna ietekme uz seksuālo funkciju tika vērtēta dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā seksuāli aktīviem vīriešiem ar LPH (n=243 dutasterīds/tamsulosīns, n=246 placebo). Vīriešu seksuālās veselības anketas (*Men's Sexual Health Questionnaire* - MSHQ) vērtējuma punktu skaits parādīja, ka statistiski nozīmīgi ($p<0,001$) lielāka punktu skaita samazināšanās (seksuālās funkcijas pasliktināšanās) tika novērota pēc 12 mēnešiem kombinētās terapijas grupā. Vērtējuma punktu skaits samazinājās (pasliktinājās seksuālā funkcija) galvenokārt ejakulācijas un kopējās apmierinātības novērtēšanas daļā nevis erekcijas novērtēšanas daļā. Šī iedarbība neietekmēja pētījuma dalībnieku viedokli par dutasterīdu/tamsulosīnu, kuru visā pētījuma laikā novērtēja ar statistiski nozīmīgi lielāku apmierinātību, salīdzinot ar placebo ($p<0,05$). Šajā pētījumā ar seksuālo funkciju saistītas nevēlamas blakusparādības radās 12 mēnešu garās terapijas laikā, un apmēram puse no tām pārgāja 6 mēnešu laikā pēc terapijas.

Ir zināms, ka dutasterīda/tamsulosīna kombinācija un dutasterīda monoterapija izraisa ar seksuālo funkciju saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kā novērots citos klīniskajos pētījumos, ieskaitot *CombAT* un *REDUCE*, ar seksuālu funkciju saistītu nevēlamu blakusparādību biežums samazinās, terapiju turpinot.

Tamsulosīns

Tamsulosīns palielina maksimālo urīna plūsmas ātrumu, atslābinot priekšdziedzera un urīnizvadkanāla gludo muskulatūru, tādā veidā mazinot ar urinēšanu saistītos simptomus. Tas arī mazina uzkrāšanās simptomus, kur svarīga nozīme ir urīnpūšļa nestabilitātei. Zāļu ietekme uz aiztures un urinēšanas simptomiem saglabājas arī ilgstošas terapijas laikā, līdz ar to ievērojami vēlāk rodas nepieciešamība veikt ķirurģisku ārstēšanu vai katetrizāciju.

Alfa₁-adrenoreceptoru antagonisti var pazemināt asinsspiedienu, samazinot perifēro pretestību. Pētījumu laikā ar tamsulosīnu klīniski nozīmīgu asinsspiediena pazemināšanos nenovēroja.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pierādīta dutasterīda/tamsulosīna un vienlaikus atsevišķi lietotu dutasterīda un tamsulosīna kapsulu bioekvivalence.

Vienas devas bioekvivalences pētījums veikts gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Pēc ēšanas tika novērota dutasterīda/tamsulosīna tamsulosīna sastāvdaļas C_{max} samazināšanās par 30%, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Uzturs neietekmē tamsulosīna AUC.

Uzsūkšanās

Dutasterīds

Pēc vienas 0,5 mg dutasterīda devas perorālas lietošanas maksimālā dutasterīda koncentrācija serumā tiek sasniegta pēc 1 – 3 stundām. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 60%. Uzturs dutasterīda biopieejamību neietekmē.

Tamsulosīns

Tamsulosīns uzsūcas no zarnām, un tam ir gandrīz pilnīga biopieejamība. Lietojot 30 minūšu laikā pēc ēšanas, samazinās gan tamsulosīna uzsūkšanās ātrums, gan apjoms. Uzsūkšanās viendabību var panākt, pacientam lietojot Dutasteride/Tamsulosin Viatris pēc vienas un tās pašas ēdienreizes. Tamsulosīna kopējais daudzums plazmā ir proporcionāls devai.

Pēc vienreizējas tamsulosīna lietošanas pēc ēdienreizes maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc apmēram 6 stundām. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 5. dienā pēc vairāku devu lietošanas, kad līdzsvara stāvokļa vidējā $C_{\max}$ pacientiem ir apmēram par divām trešdaļām lielāka nekā pēc vienreizējas devas lietošanas. Lai arī tas ir novērots gados vecākiem pacientiem, tāds pats rezultāts ir gaidāms arī jaunākiem pacientiem.

Izkliede

Dutasterīds

Dutasterīdam ir liels izklijes tilpums (300 – 500 l), un tas ir lielā mērā saistīts ar plazmas proteīniem (>99,5%). Lietojot ik dienas, dutasterīda koncentrācija serumā pēc 1 mēneša sasniedz 65% no stabilam stāvoklim raksturīgās koncentrācijas un pēc 3 mēnešiem aptuveni 90%.

Stabilam stāvoklim raksturīgā koncentrācija serumā (C_{ss}) – aptuveni 40 ng/ml – tiek sasniegta pēc 6 mēnešiem, lietojot 0,5 mg vienu reizi dienā. Vidējā dutasterīda nokļūšana no seruma spermā ir 11,5%.

Tamsulosīns

Cilvēkiem aptuveni 99% tamsulosīna saistās pie plazmas olbaltumvielām, un izklijes tilpums ir mazs (apmēram 0,2 l/kg).

Biotransformācija

Dutasterīds

In vivo dutasterīds tiek aktīvi metabolizēts. *In vitro* dutasterīds ar citohroma P450 3A4 un 3A5 palīdzību tiek metabolizēts par trīs monohidroksilētiem metabolītiem un vienu dihidroksilētu metabolītu.

Lietojot 0,5 mg dutasterīda dienā perorāli līdz līdzsvara stāvoklim, 1,0% - 15,4% (vidēji 5,4%) no uzņemtās devas tiek izdalīti ar izkārnījumiem neizmainīta dutasterīda veidā. Pārējais tiek izdalīts ar izkārnījumiem 4 galveno metabolītu veidā, kas katrs veido 39%, 21%, 7% un 7% no ar zālēm saistītā materiāla, un 6 mazsvarīgāku metabolītu veidā (mazāk nekā 5% katrs). Cilvēka urīnā ir konstatētas tikai neizmainīta dutasterīda pēdas (mazāk nekā 0,1% devas).

Tamsulosīns

Cilvēka organismā tamsulosīna hidrohlorīda [R(-) izomēra] enantiomēriska biokonversija par S(+) izomēru nenotiek. Tamsulosīna hidrohlorīdu ekstensīvi metabolizē citohroma P450 enzīmi aknās, un mazāk nekā 10% devas tiek izvadīti urīnā neizmainīti. Taču metabolītu farmakokinētikas raksturojums cilvēkam nav noskaidrots. *In vitro* rezultāti liecina, ka tamsulosīna metabolismā iesaistīts CYP3A4 un CYP2D6, kā arī nedaudz piedalās citi CYP izoenzīmi. Aknu zāles metabolizējošo enzīmu inhibīcija var izraisīt palielinātu tamsulosīna kopējo iedarbību (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Tamsulosīna hidrohlorīda metabolīti pirms izvadīšanas caur nierēm tiek pakļauti ekstensīvai konjugācijai ar glikuronīdiem vai sulfātiem.

Eliminācija

Dutasterīds

Dutasterīda eliminācija ir atkarīga no devas, un process ir aprakstāms kā divi paralēli eliminācijas ceļi, no kuriem viens tiek piesātināts pie klīniski nozīmīgām koncentrācijām, bet otrs netiek. Ja serumā ir zema koncentrācija (mazāk nekā 3 ng/ml), dutasterīds tiek strauji izdalīts gan no koncentrācijas atkarīgā, gan no koncentrācijas neatkarīgā eliminācijas ceļā. Pēc vienas 5 mg vai mazākas devas ievadīšanas notiek strauja eliminācija un tiek novērots īss eliminācijas pusperiods – 3 – 9 dienas.

Terapeitiskā koncentrācijā pēc atkārtotas ievadīšanas pa 0,5 mg dienā dominē lēnākais, lineārais eliminācijas ceļš, un eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 – 5 nedēļas.

Tamsulosīns

Tamsulosīns un tā metabolīti galvenokārt tiek izvadīti ar urīnu, apmēram 9% devas – neizmainītas aktīvās vielas veidā.

Pēc intravenozas vai perorālas tūlītējas darbības zāļu formas lietošanas tamsulosīna eliminācijas pusperiods plazmā variē no 5 līdz 7 stundām. Uzsūkšanās ātruma noteiktās farmakokinētikas dēļ, lietojot tamsulosīna ilgstošas darbības kapsulas, šķietamais tamsulosīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 10 stundas pēc ēšanas un 13 stundas līdzsvara koncentrācijā.

Gados vecāki pacienti

Dutasterīds

Dutasterīda farmakokinētika pēc vienas 5 mg devas ievadīšanas tika vērtēta 36 veselīgiem vīriešiem vecumā no 24 līdz 87 gadiem. Attiecībā uz dutasterīda koncentrāciju netika konstatēta būtiska vecuma ietekme, bet eliminācijas pusperiods vīriešiem, kas jaunāki par 50 gadiem, bija īsāks. Salīdzinot 50 – 69 gadu vecuma grupu un vecuma grupu no 70 gadiem, statistiski nozīmīgas eliminācijas pusperioda atšķirības nekonstatēja.

Tamsulosīns

Krustenisks tamsulosīna hidrohlorīda kopējās iedarbības (AUC) un eliminācijas pusperioda pētījuma salīdzinājums rāda, ka tamsulosīna hidrohlorīda farmakokinētika gados vecākiem vīriešiem var būt nedaudz paildzināta, salīdzinot ar jauniem, veselīgiem vīriešu kārtas brīvprātīgajiem. Iekšējais klīrenss nav atkarīgs no tamsulosīna hidrohlorīda saistīšanās ar AAG, bet mazinās līdz ar vecumu, tāpēc 55 – 75 gadus vecām pētāmajām personām kopējā iedarbība (AUC) ir kopumā par 40% lielāka nekā 20 – 32 gadus vecām pētāmajām personām.

Nieru darbības traucējumi

Dutasterīds

Nieru darbības traucējumu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku nav pētīta. Tomēr cilvēka urīnā ir konstatēts mazāk nekā 0,1% no stabila stāvokļa 0,5 mg dutasterīda devas, tādēļ nav sagaidāma klīniski nozīmīga dutasterīda koncentrācijas paaugstināšanās plazmā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tamsulosīns

Tamsulosīna hidrohlorīda farmakokinētika salīdzināta 6 pētāmajām personām ar viegliem-vidēji smagiem ($30 \leq CL_{cr} < 70$ ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagiem-smagiem ($10 \leq CL_{cr} < 30$ ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem un 6 pētāmajām personām bez nieru darbības traucējumiem ($CL_{cr} > 90$ ml/min/1,73 m²). Mainītas saistīšanās dēļ ar AAG mainījās kopējā tamsulosīna hidrohlorīda koncentrācija plazmā, tomēr nesaistītā (aktīvā) tamsulosīna hidrohlorīda koncentrācija, kā arī iekšējais klīrenss bija relatīvi konstants. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav jāpielāgo tamsulosīna hidrohlorīda kapsulu deva. Taču pacienti ar terminālu nieru slimību ($CL_{cr} < 10$ ml/min/1,73 m²) nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Dutasterīds

Aknu darbības traucējumu ietekme uz dutasterīda farmakokinētiku nav pētīta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tā kā dutasterīds galvenokārt tiek eliminēts metabolisma ceļā, ir sagaidāms, ka šiem pacientiem dutasterīda līmenis plazmā būs paaugstināts un dutasterīda eliminācijas pusperiods pagarināts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Tamsulosīns

Tamsulosīna hidrohlorīda farmakokinētika salīdzināta 8 pētāmajām personām ar vidēji smagu aknu disfunkciju (pakāpe pēc *Child-Pugh* iedalījuma: A un B) un 8 pētāmajām personām bez aknu darbības traucējumiem. Mainītas saistīšanās dēļ ar AAG mainījās kopējā tamsulosīna hidrohlorīda koncentrācija plazmā, tomēr nesaistītā (aktīvā) tamsulosīna hidrohlorīda koncentrācija nozīmīgi nemainījās, tikai mēreni (32%) mainoties nesaistītā tamsulosīna hidrohlorīda iekšējam klīrensam. Tāpēc pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem tamsulosīna hidrohlorīda deva nav jāpielāgo. Tamsulosīna hidrohlorīds nav pētīts pacientiem ar smagu aknu disfunkciju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskie pētījumi ar dutasterīdu/tamsulosīnu nav veikti. Dutasterīds un tamsulosīna hidrohlorīds atsevišķi ir labi pārbaudīti dzīvnieku toksicitātes testos, un rezultāti atbilst jau zināmajai farmakoloģiskajai 5 alfa-reduktāzes inhibitoru un alfa₁-adrenoreceptoru antagonistu iedarbībai. Tālāk sniegta informācija, kas pieejama par atsevišķajām sastāvdaļām.

Dutasterīds

Pašreizējie pētījumi par vispārējo toksicitāti, genotoksicitāti un kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurku tēviņiem ir uzrādījuši samazinātu prostatas un sēklas pūslīšu masu, samazinātu sekrēciju no papildus dzimumdziedzeriem un auglības rādītāju samazināšanos (ko izraisa dutasterīda farmakoloģiskā iedarbība). Šo atradņu klīniskā nozīme nav zināma.

Tāpat kā ar citiem 5-alfa-reduktāzes inhibitoriem, ievadot dutasterīdu žurkām un trušiem gestācijas laikā, tika novērota vīrišķā dzimuma augļu feminizācija. Dutasterīds tika atrasts to žurku mātišu asinīs, kuras bija pārojušās ar tēviņiem, kas saņēma dutasterīdu. Ievadot dutasterīdu primātiem gestācijas laikā, pie koncentrācijām asinīs, kas pietiekami pārsniedz tās koncentrācijas, kas var rasties cilvēka spermā, vīrišķā dzimuma augļu feminizācija netika novērota. Nav ticams, ka vīriešu dzimuma augli negatīvi ietekmēs spermā esošais dutasterīds.

Tamsulosīns

Vispārējās toksicitātes un genotoksicitātes pētījumi neliecina par īpašu risku cilvēkam, izņemot to, kas saistīts ar tamsulosīna farmakoloģiskajām īpašībām.

Kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm tamsulosīna hidrohlorīds palielināja proliferatīvu pārmaiņu sastopamības biežumu mātišu piena dziedzeros. Šīs atrades, ko, domājams, izraisa hiperprolaktinēmija un kas radās, tikai lietojot lielas devas, tiek uzskatītas par klīniski nenožīmīgām.

Lielas tamsulosīna hidrohlorīda devas izraisīja atgriezenisku auglības pavājināšanos žurku tēviņiem, ko, domājams, izraisīja spermas sastāva pārmaiņas vai ejakulācijas traucējumi. Tamsulosīna ietekme uz spermatozoīdu skaitu un spermatozoīdu funkciju nav vērtēta.

Tamsulosīna hidrohlorīda lietošana grūsnām žurkām un trušu mātītēm devā, kas pārsniedza terapeitisko devu, neradīja kaitīgas ietekmes pazīmes uz augli.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cietās kapsulas apvalks:

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Želatīns

Dutasterīda mīkstās kapsulas sastāvs:

Propilēnglikola monokaprilāts, II tips
Butilhidroksitoluols (E321)

Mīkstās kapsulas apvalks:

Želatīns
Glicerīns
Titāna dioksīds (E171)
Triglicerīdi (vidējas virknes)
Lecitīns (var saturēt sojas eļļu).

Tamsulosīna peletes:

Metakrilskābes - etilakrilāta kopolimērs (1: 1) dispersija 30% (satur nātrija laurilsulfātu, polisorbātu 80)
Mikrokristāliskā celuloze
Dibutylsebakāts
Polisorbāts 80
Koloidālais silīcija dioksīds, hidratēts
Kalcija stearāts

Melnā tinte:

Šellaka (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)
Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele ar silikagela desikantu polipropilēna vāciņā.

7 cietās kapsulas 35 ml pudelē.

30 cietās kapsulas 100 ml pudelē.

90 cietās kapsulas 250 ml pudelē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Dutasterīds uzsūcas caur ādu, tāpēc jāizvairās no saskares ar bojātām kapsulām. Ja notikusi saskare ar bojātām kapsulām, saskares vieta nekavējoties jānomazgā ar ziepēm un ūdeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Viatris Limited
Damastown Industrial Park

Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

19-0124

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 6. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

05/2023