

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Doksazosin/finasterid MIP 4 mg/5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 4 mg doksazosina (u obliku mesilata) i 5 mg finasterida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Sadrži 105,97 mg laktoze hidrata po tableti (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta promjera 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Doksazosin/finasterid MIP su indicirane za liječenje benigne hiperplazije prostate (BPH) kao zamjenska terapija u bolesnika koji se već na odgovarajući način liječe doksazosinom i finasteridom, a koji se primjenjuju istodobno u istoj dozi kao u kombinaciji (4 mg doksazosina dnevno i 5 mg finasterida dnevno).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna filmom obložena tableta.

Kombinacija s fiksnom dozom nije prikladna za početnu terapiju ili titraciju doze te se smije primjenjivati samo nakon stabilizacije doze doksazosina.

Kombinacija je prikladna za smanjenje rizika od akutnog zadržavanja mokraće i kirurške intervencije te se primarno treba primjenjivati u bolesnika s povećanim volumenom prostate (većim od 40 cm³).

Iako se može uočiti rano poboljšanje simptoma, liječenje u trajanju od barem šest mjeseci može biti potrebno da bi se procijenilo je li postignut koristan odgovor na finasterid. Rizik od akutnog zadržavanja mokraće se smanjuje unutar četiri mjeseca liječenja finasteridom.

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

Nikakva prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s različitim stupnjevima bubrežne insuficijencije jer nema promjene u farmakokinetici doksazosina ili finasterida u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Doksazosin se ne može ukloniti dijalizom. Ne postoje podaci o primjeni finasterida u bolesnika na dijalizi.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni doksazosina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i nema dostupnih podataka o primjeni finasterida u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Doksazosin/finasterid MIP je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre i samo u slučaju kada se slobodna kombinacija dobro podnosi. Potrebno je pažljivo praćenje.

Doksazosin/finasterid MIP se ne smiju primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

Stariji bolesnici

Nikakva prilagodba doze nije potrebna u starijih bolesnika.

Način primjene

Kroz usta.

Filmom obložene tablete je potrebno primjenjivati jednom dnevno uz dovoljnu količinu vode te s hranom ili bez nje.

Trajanje liječenja određuje nadležni liječnik.

4.3 Kontraindikacije

Doksazosin/finasterid MIP nisu indicirane za primjenu u žena ili djece te su kontraindicirane u sljedećim slučajevima:

- bolesnici s poznatom preosjetljivošću na finasterid i kinazoline (npr. prazosin, terazosin, doksazosin) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- bolesnici s hipotenzijom ili poviješću ortostatske hipotenzije
- bolesnici s benignom hiperplazijom prostate i istodobnom kongestijom gornjeg mokraćnog sustava, kroničnom infekcijom mokraćnog sustava ili kamencima u mokraćnom mjehuru
- trudnoća – žene koje jesu ili bi mogle biti trudne (vidjeti dio 4.6 „Trudnoća i dojenje”, Izloženost finasteridu – rizik za muški plod).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Da bi se izbjegle komplikacije povezane s opstrukcijom, važno je pažljivo nadzirati bolesnike s velikom količinom preostale mokraće i/ili značajno smanjenim protokom mokraće. Kirurški zahvat treba biti jedna od mogućnosti.

Učinci na antigen specifičan za prostatu (PSA) i otkrivanje raka prostate

Rak prostate uzrokuje brojne simptome povezane s BPH-om, a ta dva poremećaja mogu biti prisutna u isto vrijeme. Stoga je rak prostate potrebno isključiti prije početka terapije za liječenje simptoma BPH-a.

Nikakva klinička korist još nije dokazana u bolesnika s rakom prostate liječenih finasteridom. Stanje bolesnika s BPH-om i povišenom razinom antigena PSA pratilo se u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima su se provodile serijske pretrage antigena PSA i biopsije prostate. U tim ispitivanjima BPH-a činilo se da finasterid ne mijenja stopu otkrivanja raka prostate, a ukupna incidencija raka prostate nije se značajno razlikovala u bolesnika liječenih finasteridom ili placebom. Digitalni pregled rektuma, kao i druge pretrage za rak prostate, potrebno je povremeno provoditi u bolesnika s BPH-om tijekom liječenja Doksazosin/finasterid MIP. Antigen PSA u serumu se također upotrebljava za otkrivanje raka prostate. Općenito, početni PSA > 10 ng/ml (Hybritech) zahtijeva dodatne pretrage i razmatranje biopsije; za razine antigena PSA između 4 i 10 ng/ml preporučuju se dodatne pretrage. Postoji značajno preklapanje u razini antigena PSA među muškarcima s rakom prostate i bez njega. Stoga se rak prostate u muškaraca s BPH-om ne može isključiti na temelju vrijednosti antigena PSA unutar normalnog referentnog raspona neovisno o liječenju Doksazosin/finasterid MIP. Rak prostate se ne može isključiti na temelju početne razine antigena PSA < 4 ng/ml.

Finasterid uzrokuje smanjenje koncentracije antigena PSA u serumu za otprilike 50 % u bolesnika s BPH-om, čak i kod prisutnosti raka prostate. To smanjenje razine antigena PSA u serumu u bolesnika s BPH-om liječenih Doksazosin/finasterid MIP je potrebno uzeti u obzir prilikom procjene podataka o antigenu PSA i time se ne isključuje istodobni rak prostate. To smanjenje se može predviđati u

cijelom rasponu vrijednosti antigena PSA, no može se razlikovati u pojedinačnih bolesnika. Analizom podataka o antigenu PSA koji su prikupljeni od više od 3000 ispitanika u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od četiri godine pod nazivom „Ispitivanje dugoročne djelotvornosti i sigurnosti lijeka Proscar” (PLESS) potvrđeno je da bi se u uobičajenih bolesnika liječenih finasteridom tijekom šest mjeseci ili dulje vrijednosti antigena PSA trebale udvostručiti za usporedbu s normalnim rasponima u neliječenih muškaraca. Ta prilagodba omogućuje očuvanje osjetljivosti i specifičnosti testa za mjerenje razine antigena PSA te zadržavanje njegove mogućnosti otkrivanja raka prostate.

Bilo kakvo trajno povećanje razine antigena PSA u bolesnika liječenih finasteridom je potrebno pažljivo procijeniti, uključujući razmatranje nepridržavanja terapije Doksazosin/finasterid MIP. Finasterid ne smanjuje postotak slobodnog antigena PSA (omjer slobodnog i ukupnog antigena PSA) u značajnoj mjeri te postotak ostaje stalan čak i pod utjecajem finasterida. Nikakva prilagodba nije potrebna kada se postotak slobodnog antigena PSA upotrebljava kao pomoć pri otkrivanju raka prostate.

Interakcije između lijeka i laboratorijskih pretraga

Učinak na razinu antigena PSA

Koncentracija antigena PSA u serumu je povezana s dobi i volumenom prostate bolesnika, a volumen prostate je povezan s dobi bolesnika. Kada se procijene rezultati laboratorijskih pretraga antigena PSA, u obzir je potrebno uzeti činjenicu da se razina antigena PSA smanjuje u bolesnika liječenih finasteridom. U većine bolesnika brzo smanjenje razine antigena PSA se uočava unutar prvih mjeseci terapije, nakon čega se razina antigena PSA stabilizira na novu početnu vrijednost. Početna vrijednost nakon liječenja je otprilike jednaka polovini vrijednosti prije liječenja.

Stoga bi se u uobičajenih bolesnika liječenih Doksazosin/finasterid tijekom šest mjeseci ili dulje vrijednosti antigena PSA trebale udvostručiti za usporedbu s normalnim rasponima u neliječenih muškaraca. Za kliničko tumačenje vidjeti prethodni dio „Učinci na antigen specifičan za prostatu (PSA) i otkrivanje raka prostate”.

Rak dojke u muškaraca

Rak dojke je prijavljen u muškaraca koji su uzimali finasterid u dozi od 5 mg tijekom kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Liječnici trebaju uputiti bolesnike da odmah prijave bilo kakve promjene u tkivu dojki kao što su kvržice, bol, ginekomastija ili iscjedak iz bradavica.

Promjene raspoloženja i depresija

Promjene raspoloženja, uključujući depresivno raspoloženje, depresiju i, manje često, razmišljanje o samoubojstvu, su prijavljene u bolesnika liječenih finasteridom u dozi od 5 mg. Stanje bolesnika je potrebno pratiti radi uočavanja psihijatrijskih simptoma, a ako se isti pojave, bolesnika je potrebno uputiti da potraži savjet liječnika.

Akutna srčana stanja

Kao i kod svakog drugog vazodilacijskog antihipertenziva, razumna je medicinska praksa oprezno primjenjivati doksazosin u bolesnika sa sljedećim akutnim srčanim stanjima:

- plućni edem uzrokovan aortnom ili mitralnom stenozom
- zatajenje srca u sklopu velikog srčanog minutnog volumena
- zatajenje desne klijetke uzrokovano plućnom embolijom ili perikardnim izljevom
- zatajenje lijeve klijetke uz nizak tlak punjenja.

Kirurški zahvat za uklanjanje katarakte

Intraoperativni sindrom meke šarenice (IFIS; varijanta sindroma male zjenice) uočen je tijekom kirurškog zahvata za uklanjanje katarakte u nekih bolesnika koji se liječe ili su prethodno liječeni tamsulozinom. Također su primljene izolirane prijave povezane s drugim alfa-1 blokatorima te se mogućnost učinka klase ne može isključiti. S obzirom na to da IFIS može dovesti do povećanih proceduralnih komplikacija tijekom kirurškog zahvata za uklanjanje katarakte, oftalmološkog kirurga je potrebno obavijestiti o trenutačnoj ili prijašnjoj primjeni alfa-1 blokatora prije samog kirurškog zahvata.

Insuficijencija jetre

Postoje samo ograničeni podaci u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju doksazosin.

Učinak insuficijencije jetre na farmakokinetiku finasterida također nije ispitan.

S obzirom na to da se obje tvari uglavnom eliminiraju putem metabolizma u jetri, ne preporučuje se liječenje bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre je potrebno liječiti oprezno i samo u slučaju kada se slobodna kombinacija doksazosina i finasterida dobro podnosi. Savjetuje se redovito praćenje funkcije jetre.

Inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE-5)

Ne preporučuje se istodobna primjena ove kombinacije lijekova s inhibitorima fosfodiesteraze-5 (npr. sildenafil, tadalafil i vardenafil). Nema dostupnih podataka. Doksazosin i inhibitori fosfodiesteraze-5 (PDE-5) imaju vazodilatacijske učinke i mogu dovesti do simptomatske hipotenzije.

Prijapizam

Dugotrajne erekcije i priapizam su prijavljeni prilikom primjene alfa-1 blokatora, uključujući doksazosin, nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se priapizam ne liječi odmah, može dovesti do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije, stoga bolesnik treba potražiti hitnu liječničku pomoć.

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Doksazosin/finasterid MIP nisu indicirane za primjenu u djece.

Sigurnost i djelotvornost u djece nisu ustanovljene.

Informacije o pomoćnim tvarima

Laktoza: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s kombinacijom s fiksnom dozom

Klinička ispitivanja su pokazala da ne postoje klinički značajne interakcije između doksazosina i finasterida.

Nisu provedena ispitivanja interakcija Doksazosin/finasterid MIP i drugih lijekova. S obzirom na to da Doksazosin/finasterid MIP sadrže doksazosin i finasterid, bilo kakve interakcije utvrđene za te tvari pojedinačno relevantne su za Doksazosin/finasterid MIP. Poseban oprez se preporučuje prilikom primjene u kombinaciji s inhibitorima ili induktorima citokroma CYP3A4 jer su obje tvari supstrat tog citokroma.

Doksazosin

Istodobna primjena alfa-blokatora i inhibitora fosfodiesteraze-5 (PDE-5) može dovesti do simptomatske hipotenzije u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Doksazosin se u velikoj mjeri veže na proteine u plazmi (98 %). Podaci o ljudskoj plazmi ukazuju na to da doksazosin nema učinak na vezanje ispitanih lijekova (digoksin, fenitoin, varfarin ili indometacin) na proteine; međutim, treba imati na umu teorijsku mogućnost interakcije s drugim lijekovima koji se vežu na proteine.

In vitro ispitivanja ukazuju na to da je doksazosin supstrat citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Potreban je oprez prilikom istodobne primjene doksazosina i jakog inhibitora citokroma CYP3A4, kao što je klaritromicin, indinavir, itakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin ili vorikonazol (vidjeti dio 5.2).

Konvencionalni doksazosin se klinički primjenjivao bez ikakvih štetnih interakcija s tiazidnim diureticima, furosemidom, beta-blokatorima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima, antibioticima, oralnim hipoglikemicima, urikozuricima i antikoagulantima. Međutim, nema podataka iz formalnih ispitivanja interakcija između lijekova.

Doksazosin pojačava djelovanje drugih alfa-blokatora i drugih antihipertenziva na snižavanje krvnog tlaka.

Doksazosin može smanjiti učinke dopamina, efedrina, adrenalina, metaraminola, metoksamina i fenilefrina na krvni tlak i krvne žile.

U otvorenom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 22 zdrava muška dobrovoljca, primjena pojedinačne doze doksazosina od 1 mg prvog dana četverodnevnog režima doziranja oralnog cimetidina (400 mg dvaput dnevno) dovela je do povećanja prosječne vrijednosti AUC doksazosina od 10 % te nisu uočene nikakve statistički značajne promjene prosječne vrijednosti C_{max} i prosječnog poluvijeka doksazosina. Povećanje prosječne vrijednosti AUC od 10 % za doksazosin primijenjen s cimetidinom bilo je unutar varijabilnosti prosječne vrijednosti AUC među ispitanicima (27 %) za doksazosin primijenjen s placebom.

Doksazosin može povećati aktivnost renina u plazmi i dovesti do povećanog izlučivanja vanililmandelične kiseline u mokraći. To je potrebno uzeti u obzir uz određene laboratorijske pretrage (npr. feokromocitom).

Finasterid

Nisu utvrđene nikakve klinički značajne interakcije lijekova koje se odnose na finasterid. Finasterid se primarno metabolizira putem sustava citokroma P450 3A4, ali se ne čini da značajno utječe na isti. Iako je procijenjeno da je rizik od utjecaja finasterida na farmakokinetiku drugih lijekova mali, postoji vjerojatnost da će inhibitori i induktori citokroma P450 3A4 utjecati na koncentraciju finasterida u plazmi. Međutim, na temelju utvrđenih sigurnosnih granica, nije vjerojatno da će bilo kakvo povećanje zbog istodobne primjene takvih inhibitora biti klinički značajno. Spojevi koji su ispitani u ljudi uključuju propranolol, digoksin, glibenklamid, varfarin, teofilin i fenazon te nisu utvrđene nikakve klinički značajne interakcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Doksazosin/finasterid MIP su kontraindicirane u žena koje jesu ili bi mogle biti trudne.

S obzirom na to da inhibitori 5 α -reduktaze tipa II imaju sposobnost inhibicije pretvorbe testosterona u dihidrotestosteron, ti lijekovi, uključujući finasterid, mogu uzrokovati abnormalnosti vanjskih genitalija muškog ploda kada se primjenjuju u trudnica.

Izloženost finasteridu – rizik za muški plod

Žene ne smiju rukovati smrvljenim ili slomljenim Doksazosin/finasterid MIP kada jesu ili bi mogle biti trudne jer postoji mogućnost apsorpcije finasterida i posljedičnog mogućeg rizika za muški plod (vidjeti dio „Trudnoća”). Doksazosin/finasterid MIP sadrže ovojnicu za sprječavanje kontakta s djelatnom tvari tijekom uobičajenog rukovanja, pod uvjetom da filmom obložene tablete nisu slomljene ili smrvljene. Male količine finasterida prikupljene su iz sperme ispitanika koji su primali finasterid u dozi od 5 mg dnevno. Nije poznato može li doći do štetnog utjecaja na muški plod ako je njegova majka izložena spermi bolesnika koji se liječi finasteridom. Kada bolesnikova spolna partnerica jest ili bi mogla biti trudna, bolesniku se preporučuje da izloženost svoje partnerice spermi svede na najmanju moguću mjeru.

Dojenje

Doksazosin/finasterid MIP nisu indicirane za primjenu u žena.

Dokazano je da se doksazosin izlučuje u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (pri čemu relativna doza za dojenče iznosi manje od 1 %); međutim, podaci prikupljeni u ljudi vrlo su ograničeni. Nije poznato izlučuje li se finasterid u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima pokazala su smanjenu plodnost u mužjaka liječenih doksazosinom (također vidjeti dio 5.3). Taj je učinak bio reverzibilan unutar dva tjedna od prekida primjene lijeka.

Nakon stavljanja lijeka u promet primljene su spontane prijave neplodnosti i/ili loše kvalitete sperme prilikom primjene drugih lijekova koji sadrže finasterid.-Prijavljeno je da je do normalizacije ili poboljšanja kvalitete sperme došlo nakon prekida primjene finasterida.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Sposobnost obavljanja aktivnosti kao što su upravljanje vozilima ili rad sa strojevima može biti narušena.

4.8 Nuspojave

U velikom ispitivanju u kojem se kombinacija doksazosina u dozi od 4 ili 8 mg i finasterida u dozi od 5 mg uspoređivala s pojedinačnim tvarima i placebom (ispitivanje MTOPS; vidjeti dio 5.1), profil sigurnosti i podnošljivosti kombinirane terapije općenito je bio u skladu s profilima pojedinačnih tvari. Najčešće uočene nuspojave bile su omaglica, posturalna hipotenzija i astenija. Incidencija događaja poremećaja ejakulacije neovisno o odnosu lijekova bila je sljedeća: doksazosin 5,3 %, finasterid 8,3 %, kombinacija 15,0 %, placebo 3,9 %.

Najčešće nuspojave povezane s doksazosinom koji se primjenjivao zasebno bile su posturalnog tipa (rijetko su bile povezane s nesvjesticom) ili nespecifične.

Najčešće nuspojave povezane s finasteridom koji se primjenjivao zasebno bile su impotencija i smanjeni libido. Te nuspojave se javljaju u ranoj fazi terapije i povlače se nastavkom liječenja finasteridom u većine bolesnika.

Sljedeće nuspojave uočene su tijekom liječenja doksazosinom ili finasteridom zasebno, a učestalosti su sljedeće:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

UČESTALOST	ŠTETNI DOGAĐAJ
Infekcije i infestacije	
Često	Infekcija dišnog sustava ^d , infekcija mokraćnog sustava ^d
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	Leukopenija ^d , trombocitopenija ^d
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	Alergijska reakcija na lijek ^{d*} (uključujući angioedem)
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Giht ^d , povećan apetit ^d , anoreksija ^d , žeđ ^d
Psijatrijski poremećaji	
Često	Smanjeni libido ^f , anksioznost ^{d*} , nesanica ^d , nervoza ^d
Manje često	Agitacija ^d , depresija ^{d*} , poremećaj spavanja ^d , amnezija ^d , emocionalni distres ^d
Nepoznato	Smanjeni libido koji se nastavlja i nakon prekida liječenja ^f
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Omaglica ^d , glavobolja ^d
Često	Somnolencija ^d , posturalna omaglica ^d , parestezija ^d
Manje često	Moždani udar ^d , hipoestezija ^d , sinkopa ^d , tremor ^d , poremećaj pažnje ^d
Poremećaji oka	
Često	Poremećaj akomodacije ^d
Manje često	Konjunktivitis ^d , poremećaj suzenja ^d
Rijetko	Fotofobija ^d
Vrlo rijetko	Zamagljen vid ^d

UČESTALOST	ŠTETNI DOGAĐAJ
Nepoznato	Intraoperativni sindrom meke šarenice (vidjeti dio 4.4) ^d
Poremećaji uha i labirinta	
Često	Vrtoglavica ^d
Manje često	Tinitus ^d
Srčani poremećaji	
Često	Palpitacija ^{d*} , tahikardija ^d
Manje često	Angina pektoris ^d , infarkt miokarda ^d , srčana aritmija ^d
Vrlo rijetko	Bradikardija ^d
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	Posturalna hipotenzija ^d
Često	Hipotenzija ^d
Manje često	Navale vrućine ^d , periferna ishemija ^d , bljedoća ^d
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Bronhitis ^d , kašalj ^d , dispneja ^d , rinitis ^d , oticanje sluznice nosa ^d , infekcija gornjeg dišnog sustava ^d
Manje često	Epistaksa ^d , faringitis ^d
Vrlo rijetko	Bronhospazam ^d , laringealni edem ^d
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Bol u abdomenu ^d , dispepsija ^d , suha usta ^d , mučnina, proljev ^d
Manje često	Zatvor ^d , vjetrovi ^d , povraćanje ^d , gastroenteritis ^d , disgeuzija ^d
Rijetko	Opstrukcija probavnog sustava ^d
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često	Abnormalne/povećane vrijednosti pretraga funkcije jetre ^{d/f}
Vrlo rijetko	Kolestaza ^d , hepatitis ^d , žutica ^d
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Svrbež ^{d*} , hiperhidroza ^d
Manje često	Kožni osip ^{f,d} , alopecija ^d , purpura ^d
Vrlo rijetko	Urtikarija ^{d*}
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često	Bol u leđima ^d , mialgija ^d
Manje često	Artralgija ^d , grčevi u mišićima ^d , slabost mišića ^d , trzanje mišića ^d , ukočenost mišića ^d
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Cistitis ^d , inkontinencija mokraće ^d
Manje često	Dizurija ^d , učestalo mokrenje ^d , hematurija ^d , poliurija ^d
Vrlo rijetko	Povećana diureza ^d , poremećaj mokrenja ^d , nokturija ^d
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Impotencija ^{f*}
Manje često	Poremećaj ejakulacije ^f , erektilna disfunkcija ^f , osjetljivost dojki ^f , povećanje dojki ^{f*}
Vrlo rijetko	Prijapizam ^d
Nepoznato	Poremećaj spolne funkcije (erektilna disfunkcija i poremećaji ejakulacije) koji se nastavlja i nakon prekida liječenja ^f , bol u testisima ^f , hematospermija ^f , retrogradna ejakulacija ^d , neplodnost u muškaraca i/ili loša kvaliteta sjemena – prijavljeno je da je do normalizacije ili poboljšanja kvalitete sjemena došlo nakon prekida primjene finasterida ^f , rak dojke u muškaraca ^f
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Astenija ^d
Često	Bol u prsnom košu ^d , simptomi nalik gripi ^d , periferni edem ^d , umor ^d , malaksalost ^d
Manje često	Bol ^d , edem lica ^d , pireksija ^d , zimica ^d
Rijetko	Smanjena tjelesna temperatura u starijih osoba ^d

UČESTALOST	ŠTETNI DOGAĐAJ
Pretrage	
Često	Smanjena količina ejakulata ^f
Manje često	Povećanje težine ^d
Rijetko	Povećanje dušika iz ureje u krvi (BUN) i kreatinina ^d , hipokalijemija ^d , smanjena razina hematokrita, eritrocita, leukocita i trombocita ^d

^d – nuspojava uočena prilikom monoterapije doksazosinom

^f – nuspojava uočena prilikom monoterapije finasteridom

* – nuspojave koje su se češće javljale prilikom primjene jedne monokomponente, ali su također uočene prilikom primjene druge monokomponente pri nižoj učestalosti

Drugi dugoročni podaci o finasteridu

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od sedam godina u koje su bila uključena 18 882 zdrava muškarca, od kojih su za njih 9060 bili dostupni podaci o biopsiji prostate iglom koji su se upotrijebili za analizu, rak prostate otkriven je u 803 (18,4 %) muškarca koji su primali finasterid i 1147 (24,4 %) muškaraca koji su primali placebo. Veći broj tumora visokog stupnja (Gleasonov zbroj 7 – 10) otkriven je provedbom biopsije iglom u bolesnika u skupini koja je primala finasterid, odnosno 280 (6,4 %) u odnosu na 237 (5,1 %) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Dodatne analize ukazuju na to da se povećanje prevalencije raka prostate visokog stupnja koji je uočen u skupini koja je primala finasterid može objasniti odstupanjem pri otkrivanju zbog učinka finasterida na volumen prostate. Odnos između dugoročne primjene finasterida i tumora s Gleasonovim zbrojem 7 – 10 nije poznat.

Nalazi laboratorijskih pretraga

Koncentracija antigena PSA u serumu je povezana s dobi i volumenom prostate bolesnika, a volumen prostate je povezan s dobi bolesnika. Kada se procijene rezultati laboratorijskih pretraga antigena PSA, u obzir je potrebno uzeti činjenicu da se razina antigena PSA smanjuje za otprilike 50 % u bolesnika liječenih finasteridom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave: navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Predoziranje Doksazosin/finasterid MIP moglo bi dovesti do hipotenzije zbog doksazosina. U slučaju hipotenzije bolesnika se odmah mora poleći na leđa, s glavom usmjerenom prema dolje. Druge potporne mjere je potrebno provesti ako se to smatra prikladnim u pojedinačnim slučajevima. Ako je ova mjera neprikladna, šok je najprije potrebno liječiti ekspanderima volumena. Ako je to nužno, tada je potrebno primijeniti vazopresor. Funkciju bubrega je potrebno pratiti i prema potrebi osigurati potporu.

S obzirom na to da se doksazosin u velikoj mjeri veže na proteine, dijaliza nije indicirana.

Bolesnici su primali pojedinačne doze finasterida do 400 mg i višestruke doze finasterida do 80 mg dnevno najviše tri mjeseca bez ikakvih nuspojave.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji se primjenjuju za liječenje benigne hipertrofije prostate, ATK oznaka: G04CA55 doksazosin i finasterid

Mehanizam djelovanja / farmakodinamički učinci

Doksazosin

Primjena doksazosina u bolesnika sa simptomatskim BPH-om dovodi do značajnog poboljšanja urodinamike i simptoma. Smatra se da je učinak na BPH posljedica selektivnog blokiranja alfa-adrenoreceptora koji se nalaze u mišićnoj stromi i kapsuli prostate te u vratu mokraćnog mjehura. Primjena doksazosina smanjuje krvni tlak zbog smanjenja sistemskog vaskularnog otpora. Kada se lijek dozira jednom dnevno, klinički značajno smanjenje krvnog tlaka održava se tijekom cijelog dana i 24 sata nakon doziranja. Na početku terapije dolazi do postupnog smanjenja krvnog tlaka, a ortostatski učinci usporedivi su s ortostatskim učincima drugih antihipertenziva.

Pokazalo se da doksazosin nema štetne metaboličke učinke i da je prikladan za primjenu u bolesnika u kojih su istodobno prisutni šećerna bolest, otpornost na inzulin i giht.

Doksazosin je prikladan za primjenu u bolesnika u kojih je istodobno prisutna astma i hipertrofija lijeve klijetke te u starijih bolesnika.

Pokazalo se da liječenje doksazosinom dovodi do regresije hipertrofije lijeve klijetke, inhibicije nakupljanja trombocita i pojačane aktivnosti tkivnog aktivatora plazminogena. Doksazosin također poboljšava osjetljivost na inzulin u bolesnika s ovim poremećajem.

Doksazosin ima povoljne učinke na lipide u krvi, uz značajno povećanje omjera lipoproteina visoke gustoće (HDL) i ukupnog kolesterola, te ima tendenciju povoljnog smanjenja ukupnih triglicerida.

Finasterid

Finasterid je kompetitivni inhibitor humane 5α -reduktaze tipa II, unutarstaničnog enzima koji metabolizira testosteron u potentniji androgen dihidrotestosteron (DHT). Povećanje prostate kod benigne hiperplazije prostate (BPH) ovisi o pretvorbi testosterona u DHT unutar prostate. Finasterid je iznimno djelotvoran pri snižavanju cirkulirajućeg DHT-a i DHT-a unutar prostate. Iako razine finasterida u plazmi variraju, razina DHT-a u plazmi ostaje stalna tijekom 24 sata. To pokazuje da koncentracije finasterida i DHT-a u plazmi nisu izravno povezane jedna s drugom. Finasterid nema afinitet prema androgenom receptoru.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Doksazosin

Pokazalo se da je doksazosin djelotvoran blokator alfa-1-adrenoreceptora podtipa 1A koji čini više od 70 % podtipova u prostati. Time se objašnjava djelovanje u bolesnika s BPH-om.

Doksazosin je pokazao trajnu djelotvornost i sigurnost pri dugoročnom liječenju BPH-a. U usporedbi s početnim vrijednostima i učinkom placeba, doksazosin je doveo do statistički značajnog poboljšanja simptoma donjeg mokraćnog sustava (LUTS) i protoka. Ta poboljšanja su bila izraženija kod opstruktivnih simptoma (slabi protok mlaza mokraćne, otežano mokrenje, nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura i kapanje mokraćne nakon mokrenja) u odnosu na nadražujuće simptome (učestalost i hitnost mokrenja).

Doksazosin dovodi do prosječnog poboljšanja rezultata na ljestvici za ocjenu urinarnih simptoma za otprilike dva boda u odnosu na placebo i to je poboljšanje prisutno tijekom četiri godine. Smanjuje postotak muškaraca s povećanjem rezultata na ljestvici za ocjenu urinarnih simptoma od barem četiri boda i to za 7 % u odnosu na placebo.

Djelotvornost je bila usporediva s djelotvornošću drugih $\alpha 1$ -blokatora.

Finasterid

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s umjerenim do teškim simptomima BPH-a, povećanjem prostate koje je utvrđeno digitalnim pregledom rektuma i malom količinom preostale mokraćne, finasterid je smanjio incidenciju akutnog zadržavanja mokraćne sa 7/100 na 3/100 tijekom četiri godine, a potrebu za kirurškim zahvatom (transuretralna resekcija prostate (TURP) ili prostatektomija) s 10/100 na 5/100. Ta smanjenja bila su povezana s poboljšanjem rezultata na ljestvici za ocjenu simptoma QUASI-AUA od dva boda (raspon od 0 do 34), trajnom regresijom volumena prostate od otprilike 20 % i trajnim povećanjem brzine protoka mokraćne. Smanjenje razine DHT-a i smanjenje hiperplazije

prostate uz smanjenu razinu antigena PSA se nastavilo u kliničkim ispitivanjima od uključivanja do četiri godine terapije.

Razina testosterona se pritom povisila za otprilike 10 – 20 % i time je ostala unutar fiziološkog raspona.

Finasterid nije imao nikakav učinak na razinu hidrokortizona, estradiola, prolaktina, tireotropina (TSH) i tiroksina u placebom kontroliranim ispitivanjima. U bolesnika liječenih 12 mjeseci, razina luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulacijskog hormona (FSH) se povećala za otprilike 15 % odnosno 9 %. Te vrijednosti su ostale unutar fiziološkog raspona. Razine hormona LH i FSH stimuliranih hormonom koji oslobađa gonadotropine (GnRH) se nisu promijenile; to znači da nema utjecaja na kontrolu hipofize nad spolnim žlijezdama.

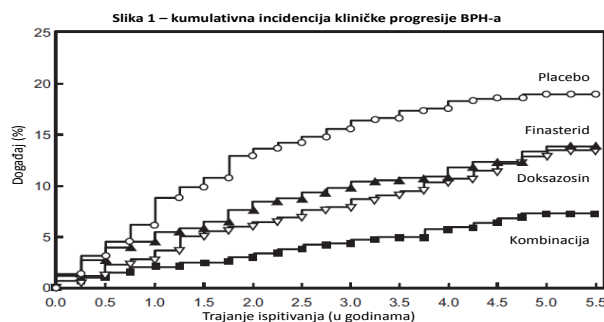
Nije došlo do klinički značajnog utjecaja na koncentraciju, pokretljivost i morfologiju spermija ili pH vrijednost sperme u zdravih dobrovoljaca nakon 24 tjedna primjene finasterida. Količina ejakulata smanjila se za medijan od 0,6 ml uz istodobno smanjenje ukupnog broja spermija po ejakulatu. Ti parametri su ostali unutar normalnog raspona i vratili su se na početne vrijednosti nakon završetka liječenja.

Kombinacija

Medikamentozna terapija simptoma prostate

Ispitivanje pod nazivom „Medikamentozna terapija simptoma prostate” (engl. *Medical Therapy of Prostatic Symptoms*, MTOPS) bilo je dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od četiri godine do šest godina provedeno u 3047 muškaraca sa simptomatskim BPH-om koji su bili randomizirani za primanje doksazosina u dozi od 4 ili 8 mg dnevno (n = 756), finasterida u dozi od 5 mg dnevno (n = 768), kombinacije doksazosina u dozi od 4 ili 8 mg dnevno i finasterida u dozi od 5 mg dnevno (n = 786) ili placebo (n = 737). Doza doksazosina se povećavala svaki tjedan ovisno o podnošljivosti, počevši od 1 mg, pa 2 mg, zatim 4 mg i do 8 mg. Samo oni ispitanici koji su podnosili dozu od 4 mg ili 8 mg nastavili su sudjelovati u ispitivanju.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do kliničke progresije BPH-a, definirano kao potvrđeno povećanje rezultata na ljestvici za ocjenu simptoma od > 4 boda u odnosu na početnu vrijednost, akutno zadržavanje mokraće, bubrežna insuficijencija povezana s BPH-om, ponavljajuće infekcije mokraćnog sustava ili urosepsa ili inkontinencija. U usporedbi s placebom, liječenje doksazosinom, finasteridom ili kombiniranom terapijom dovelo je do značajnog smanjenja rizika od kliničke progresije BPH-a za 34 % (p = 0,002), 39 % (p < 0,001), odnosno 67 % (p < 0,001) (Slika 1). Većina događaja (274 od 351) koji su predstavljali progresiju BPH-a bili su potvrđena povećanja rezultata na ljestvici za ocjenu simptoma od > 4 boda; rizik od progresije na temelju rezultata na ljestvici za ocjenu simptoma smanjen je za 30 % (CI od 95 %: od 6 do 48 %) u skupini koja je primala doksazosin, 46 % (CI od 95 %: od 25 do 60 %) u skupini koja je primala finasterid i 64 % (CI od 95 %: od 48 do 75 %) u skupini koja je primala kombiniranu terapiju, u usporedbi s placebom. Akutno zadržavanje mokraće predstavljalo je 41 od 351 događaja progresije BPH-a; rizik od razvoja akutnog zadržavanja mokraće smanjen je za 67 % (p = 0,011) u skupini koja je primala doksazosin, 31 % (p = 0,296) u skupini koja je primala finasterid i 79 % (p = 0,001) u skupini koja je primala kombiniranu terapiju, u usporedbi s placebom. Rezultati su se značajno razlikovali u odnosu na placebo samo u skupini koja je primala finasterid i u skupini koja je primala kombiniranu terapiju.



5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioekvivalencija je dokazana između fiksne kombinacije doksazosina/finasterida i istodobnog zasebnog doziranja tableta s doksazosinom i finasteridom.

Kombinacija doksazosina i finasterida

Podaci iz ispitivanja interakcije među lijekovima u stanju dinamičke ravnoteže koje je uključivalo primjenu 8 mg doksazosina i 5 mg finasterida u zdravih ispitanika nije pokazalo nikakvu značajnu promjenu vrijednosti AUC ili C_{max} nijednog od lijekova nakon istodobne primjene.

Doksazosin

Doksazosin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene u ljudi (mladi odrasli muškarci ili starije osobe obaju spolova) te je otprilike 63 % doze bioraspoloživo. Vršne razine u plazmi se postižu nakon otprilike dva sata.

Doksazosin se u velikoj mjeri veže na proteine u plazmi (otprilike 98 %). Doksazosin se primarno metabolizira O-demetilacijom i hidroksilacijom. Doksazosin se u značajnoj mjeri metabolizira u jetri. 6'-hidroksi-doksazosin jaka je i selektivna tvar koja blokira alfa-adrenergične receptore te se u ljudi 5 % peroralne doze metabolizira u toj tvari.

In vitro ispitivanja ukazuju na to da je primarni put eliminacije citokrom CYP3A4; međutim, metabolički putovi citokroma CYP2D6 i CYP2C9 također su uključeni u eliminaciju, ali u manjoj mjeri.

Doksazosin se u značajnoj mjeri metabolizira u ljudi i ispitanih životinjskih vrsta, pri čemu je stolica glavni put izlučivanja (63 – 65 %); manje od 5 % doze izlučuje se u obliku nepromijenjenog doksazosina.

Eliminacija iz plazme odvija se u dvije faze, pri čemu prosječni poluvijek eliminacije iz plazme iznosi 17 sati i 22 sata, što lijek čini prikladnim za primjenu jednom dnevno.

Nakon peroralne primjene doksazosina, koncentracije metabolita u plazmi su niske. Najaktivniji metabolit (6'-hidroksi) je prisutan u ljudi pri jednoj četrdesetini koncentracije matičnog spoja u plazmi, što ukazuje na to da je za antihipertenzivno djelovanje uglavnom zaslužan doksazosin.

Ispitivanja farmakokinetike u starijih osoba i bolesnika s bubrežnom insuficijencijom nisu pokazala nikakve značajne promjene u usporedbi s mlađim bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Postoje samo ograničeni podaci u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i o učincima lijekova za koje je poznato da utječu na metabolizam jetre (npr. cimetidin). U kliničkom ispitivanju provedenom u 12 ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, primjena pojedinačne doze doksazosina dovela je do povećanja vrijednosti AUC od 43 % i smanjenja prividnog oralnog klirensa od 40 %. Kao i svaki lijek koji se potpuno metabolizira u jetri, Doksazosin/finasterid MIP potrebno je oprezno primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Finasterid

Nakon primjene peroralne doze ^{14}C -finasterida u ljudi, 39 % doze se izlučilo putem mokraće u obliku metabolita (gotovo nikakva količina nepromijenjenog lijeka nije se izlučila putem mokraće), a 57 % ukupne doze se izlučilo putem stolice.

Oralna bioraspoloživost finasterida iznosi otprilike 80 % u odnosu na intravensku referentnu dozu i hrana ne utječe na nju. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu otprilike dva sata nakon doziranja, a apsorpcija je potpuna unutar šest do osam sati. Vezanje na proteine iznosi otprilike 93 %. Klirens iz plazme iznosi otprilike 165 ml/min, a volumen distribucije otprilike 76 litara.

U stanju dinamičke ravnoteže maksimalna koncentracija finasterida u plazmi nakon 1 mg dnevno u prosjeku je iznosila 9,2 ng/ml te je postignuta 1 – 2 sata nakon primjene; vrijednost AUC (0 – 24 sata) iznosila je 53 ng x h/ml.

Finasterid se uglavnom metabolizira putem sustava citokroma P450, ali ne utječe na njega. Pronađena su dva metabolita koja imaju samo mali dio učinka finasterida na 5α -reduktazu.

Brzina eliminacije finasterida je donekle smanjena u starijih osoba. Poluvijek se produljuje s prosječnog poluvijeka od otprilike šest sati u muškaraca u dobi od 18 do 60 godina na osam sati u muškaraca starijih od 70 godina. To nije klinički značajno i ne predstavlja razlog za smanjenje doze. U bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega, u kojih je klirens kreatinina u rasponu od 9 do 55 ml/min, primjena pojedinačne doze ^{14}C -finasterida nije se razlikovala od primjene u zdravih dobrovoljaca. Vezanje na proteine se također nije razlikovalo u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Dio metabolita koji se uobičajeno izlučuje putem bubrega izlučio se putem stolice. Stoga se čini da se izlučivanje putem stolice povećava razmjerno smanjenju izlučivanja metabolita putem mokraće. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi.

Nema dostupnih podataka u bolesnika s insuficijencijom jetre.

Utvrđeno je da finasterid prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Male količine finasterida prikupljene su iz sjemene tekućine liječenih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Doksazosin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Ispitivanjima na gravidnim kunićima i štakorima u kojih su se primjenjivale dnevne doze koje su dovele do koncentracija u plazmi koje su 4 odnosno 10 puta veće od izloženosti u ljudi ($C_{\max}$ i AUC) nisu pronađeni nikakvi dokazi o štetnosti za plod. Režim doziranja od 82 mg/kg dnevno (osam puta veća izloženost od izloženosti u ljudi) bio je povezan sa smanjenim preživljenjem ploda.

Ispitivanja na štakorima pokazala su smanjenu plodnost u mužjaka liječenih doksazosinom pri peroralnim dozama od 20 (ali ne od 5 ili 10) mg/kg dnevno, što je otprilike četiri puta veća vrijednost AUC odnosno izloženost dobivena dozom od 12 mg dnevno u ljudi. Taj je učinak bio reverzibilan unutar dva tjedna od prekida primjene lijeka. Nisu prijavljeni nikakvi učinci doksazosina na plodnost muškaraca.

Ispitivanja na štakorima u laktaciji u kojih je primijenjena pojedinačna peroralna doza [$2\text{-}^{14}\text{C}$]-doksazosina od 1 mg/kg ukazuju na to da se doksazosin nakuplja u mlijeku ženki štakora, a maksimalna koncentracija otprilike je 20 puta veća od koncentracije u plazmi majke. Utvrđeno je da radioaktivnost prolazi kroz posteljicu nakon peroralne primjene obilježenog doksazosina u gravidnih štakora.

Finasterid

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Ispitivanja reproduktivne toksikologije provedena na mužjacima štakora pokazala su smanjenu težinu prostate i sjemenih mjehurića, smanjeno izlučivanje iz pomoćnih spolnih žlijezda i smanjeni indeks plodnosti (što je uzrokovano primarnim farmakološkim učinkom finasterida). Klinički značaj tih nalaza nije jasan. Kao i kod drugih inhibitora 5-alfa-reduktaze, feminizacija muških plodova štakora uočena je prilikom primjene finasterida u razdoblju gestacije. Intravenska primjena finasterida u gravidnih zecus majmuna pri dozama do 800 ng dnevno tijekom cijelog razdoblja razvoja zametka i ploda nije dovela ni do kakvih abnormalnosti u muških plodova. Ta je doza otprilike 60 – 120 puta

viša od procijenjene količine u spermi muškarca koji je uzimao 5 mg finasterida i kojoj žena može biti izložena putem sperme. U znak potvrde značaja modela primijenjenog na rezus majmunima za razvoj ploda u ljudi, peroralna primjena finasterida u dozi od 2 mg/kg dnevno (sistemska izloženost (AUC) majmuna je bila neznatno viša (3x) od izloženosti muškaraca koji su uzimali 5 mg finasterida, odnosno otprilike 1 – 2 milijuna puta veća od procijenjene količine finasterida u spermi) u gravidnih majmuna dovela je do abnormalnosti vanjskih genitalija u muških plodova. Nikakve druge abnormalnosti nisu uočene u muških plodova i nikakve abnormalnosti povezane s finasteridom nisu uočene u ženskih plodova pri bilo kojoj dozi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

hipromeloza

natrijev laurilsulfat

škrob, prethodno geliran

koloidni, bezvodni, silicijev dioksid

magnezijev stearat

Film ovojnica

polivinilni alkohol (E1203)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000 (E1521)

talk (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli neprozirni PVC / TE / PVDC / Alu blisteri.

Veličine pakiranja: 10, 30 i 90 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Žene ne smiju rukovati smrvljenim ili slomljenim Doksazosin/finasterid MIP kada jesu ili bi mogle biti trudne (*vidjeti dio 4.3 „Kontraindikacije”, 4.6 „Trudnoća i dojenje”, Izloženost finasteridu – rizik za muški plod*).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MIP Pharma Croatia d.o.o.
Mihanovićeve Ulica 14
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-505954353

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.01.2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-