

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doxazosin/Finasteridă MIP 4 mg/5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține doxazosin 4 mg (ca mesilat) și finasteridă 5 mg.

Excipient (excipienți) cu efect cunoscut

Conține lactoză monohidrat 105,97 mg per comprimat (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe rotunde de culoare albă, cu un diametrul de 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doxazosin/Finasteridă MIP este indicat pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată (HBP) ca terapie de substituție la pacienții deja controlați adecvat cu doxazosin și finasteridă administrate concomitent la același nivel de doză ca în tratamentul în asociere (4 mg doxazosin zilnic și 5 mg finasteridă zilnic).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică recomandată este de un comprimat filmat.

Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru terapia inițială sau pentru titrarea dozei și poate fi administrată numai după stabilirea dozei adecvate de doxazosin.

Combinația este adecvată pentru reducerea riscului de retenție urinară acută și de intervenție chirurgicală și trebuie utilizată în principal la pacienții cu volum crescut al prostatei (peste 40 cm³)

Deși se poate observa o ameliorare precoce a simptomelor, poate fi necesar un tratament de cel puțin șase luni pentru a evalua dacă a fost obținut un răspuns optim la finasteridă. Riscul de retenție urinară acută este redus în termen de patru luni de tratament cu finasteridă.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu diferite grade de insuficiență renală, deoarece nu există modificări ale farmacocineticii doxazosinei sau finasteridei la pacienții cu insuficiență renală. Doxazosin nu este dializabil. Nu există date pentru finasteridă la pacienții care urmează proceduri de dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Există doar date limitate pentru doxazosin la pacienții cu insuficiență hepatică și, de asemenea, nu sunt disponibile date privind finasterida la pacienții cu insuficiență hepatică.

Doxazosin/Finasteridă MIP trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată și numai în cazul în care combinația a fost bine tolerată. Se recomandă o monitorizare atentă.

Doxazosin/Finasteridă MIP nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimetele filmate trebuie administrate o dată pe zi cu o cantitate suficientă de apă, cu sau fără alimente.

Durata tratamentului este stabilită de medicul curant.

4.3 Contraindicații

Doxazosin/Finasteridă MIP nu este indicat pentru utilizare la femei sau copii și este contraindicat la:

- Pacienți cu hipersensibilitate la finasteridă și chinazoline (de exemplu, prazosin, terazosin, doxazosin) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu hipotensiune arterială sau antecedente de hipotensiune arterială ortostatică.
- Pacienți cu hiperplazie benignă de prostată și congestie concomitentă a tractului urinar superior, infecție cronică a tractului urinar sau calculi vezicali.
- Sarcină - femei gravide sau potențial gravide (vezi pct. 4.6 "Sarcină și alăptare", Expunere la finasteridă - risc pentru fătul de sex masculin).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

Pentru a evita complicațiile obstructive, este important ca pacienții cu urină reziduală mare și/sau flux urinar foarte scăzut să fie controlați cu atenție. Posibilitatea intervenției chirurgicale ar trebui să fie o opțiune.

Efecte asupra antigenului specific prostatei (PSA) și asupra detectării cancerului de prostată

Carcinomul de prostată cauzează multe dintre simptomele asociate cu HBP și cele două afecțiuni pot coexista. Carcinomul de prostată trebuie, prin urmare, exclus înainte de începerea terapiei pentru tratamentul simptomelor HBP.

Nu a fost încă demonstrat niciun beneficiu clinic la pacienții cu cancer de prostată tratați cu finasteridă. Pacienții cu HBP și PSA ridicat au fost monitorizați în studii clinice controlate cu PSA în serie și biopsii de prostată. În aceste studii privind HBP, finasterida nu a modificat rata de depistare a cancerului de prostată, iar incidența globală a cancerului de prostată nu a fost semnificativ diferită la pacienții tratați cu finasteridă sau placebo.

Tușeul rectal, precum și alte evaluări pentru cancerul de prostată, trebuie efectuate periodic la pacienții cu HBP în timpul tratamentului cu Doxazosin/Finasteridă MIP. PSA seric este, de asemenea, utilizat pentru screeningul cancerului de prostată. În general, un PSA bazal >10 ng/ml (Hybritech) determină o evaluare suplimentară și luarea în considerare a biopsiei; pentru concentrații plasmatice ale PSA cuprinse între 4 și 10 ng/ml, se recomandă o evaluare suplimentară. Există o suprapunere considerabilă a concentrațiilor plasmatice ale PSA în rândul bărbaților cu și fără cancer de prostată. Prin urmare, la bărbații cu HBP, valorile PSA în intervalul de referință normal nu exclud cancerul de prostată, indiferent de tratamentul cu Doxazosin/Finasteridă MIP. Un PSA inițial <4 ng/ml nu exclude cancerul de prostată.

Finasterida determină o scădere a concentrațiilor serice de PSA cu aproximativ 50% la pacienții cu HBP chiar și în prezența cancerului de prostată. Această scădere a concentrațiilor serice de PSA la pacienții cu HBP tratați

cu Doxazosin/Finasteridă MIP trebuie luată în considerare la evaluarea datelor PSA și nu exclude cancerul de prostată concomitent. Această scădere este previzibilă pe întreaga gamă de valori ale PSA, deși poate varia la fiecare pacient în parte. Analiza datelor PSA de la peste 3.000 de pacienți din studiul „Proscar Long-term Efficacy and Safety Study” - *Studiul de eficacitate și siguranță pe termen lung Proscar* - (PLESS) de patru ani, dublu-orb, controlat cu placebo, a confirmat că la pacienții tipici tratați cu finasteridă timp de șase luni sau mai mult, valorile PSA trebuie dublate pentru comparație cu intervalele normale la bărbații netratați. Această ajustare păstrează sensibilitatea și specificitatea testului PSA și menține capacitatea acestuia de a detecta cancerul de prostată.

Orice creștere susținută a concentrațiilor plasmatice ale PSA la pacienții tratați cu finasteridă trebuie evaluată cu atenție, inclusiv luarea în considerare a nerespectării tratamentului cu Doxazosin/Finasteridă MIP.

Procentul de PSA liber (raportul dintre PSA liber și PSA total) nu este redus semnificativ de finasteridă și rămâne constant chiar și sub influența finasteridei. Atunci când procentul de PSA liber este utilizat ca ajutor în detectarea cancerului de prostată, nu este necesară nicio ajustare.

Interacțiuni medicament/teste de laborator

Efect asupra concentrațiilor plasmatice ale PSA

Concentrația serică a PSA este corelată cu vârsta pacientului și cu volumul prostatic, iar volumul prostatic este corelat cu vârsta pacientului. Atunci când se evaluează determinările de laborator ale PSA, trebuie luat în considerare faptul că nivelurile PSA scad la pacienții tratați cu finasteridă. La majoritatea pacienților, se observă o scădere rapidă a PSA în primele luni de tratament, după care nivelurile PSA se stabilizează la o nouă valoare de referință. Valoarea de referință post-tratament se apropie de jumătate din valoarea pre-tratament. Prin urmare, la pacienții tipici tratați cu Doxazosin/Finasteridă MIP timp de șase luni sau mai mult, valorile PSA trebuie dublate pentru comparație cu intervalele normale la bărbații netratați. Pentru interpretarea clinică, a se vedea mai sus, Efectele asupra PSA și detectarea cancerului de prostată.

Cancerul de sân la bărbați

Cancerul mamar a fost raportat la bărbații care au luat finasteridă 5 mg în timpul studiilor clinice și în perioada de după punerea pe piață. Medicii trebuie să își instruiască pacienții să raporteze prompt orice modificări ale țesutului mamar, cum ar fi umflături, durere, ginecomastie sau secreție mamelonară.

Tulburări ale dispoziției și depresie

La pacienții tratați cu finasteridă 5 mg au fost raportate alterări ale dispoziției, inclusiv dispoziție deprimată, depresie și, mai rar, ideea suicidară. Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome psihiatrice și dacă acestea apar, pacientul trebuie consiliat să solicite sfatul medicului.

Condiții cardiace acute

Ca și în cazul oricărui alt agent antihipertensiv vasodilatator, practica medicală prudentă recomandă prudență la administrarea doxazosinei la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace acute:

- edem pulmonar datorat stenozei aortice sau mitrale.
- insuficiență cardiacă la debit mare.
- insuficiență cardiacă dreaptă datorată emboliei pulmonare sau efuziei pericardice.
- insuficiență cardiacă ventriculară stângă cu presiune de umplere scăzută.

Operație de cataractă

"Sindromul intraoperator al irisului floppy" (IFIS, o variantă a sindromului pupilei mici) a fost observat în timpul operației de cataractă la unii pacienți aflați în tratament sau tratați anterior cu tamsulosin. Au fost primite rapoarte izolate și cu alte alfa-1-blocante și nu poate fi exclusă posibilitatea unui efect de clasă. Deoarece IFIS poate duce la creșterea complicațiilor procedurale în timpul operației de cataractă, utilizarea curentă sau anterioară a blocantelor alfa-1 trebuie adusă la cunoștința chirurgului oftalmolog înainte de operație.

Insuficiență hepatică

Există doar date limitate la pacienții care iau doxazosin cu insuficiență hepatică. Efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii finasteridei nu a fost, de asemenea, studiat.

Deoarece ambele substanțe sunt eliminate în principal prin metabolizare hepatică, tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă nu este recomandat.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie tratați cu prudență și numai în cazul în care combinația în doză fixă de doxazosin și finasteridă a fost bine tolerată. Monitorizarea periodică a funcției hepatice poate fi recomandată.

Inhibitori PDE-5

Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestui medicament în combinație cu inhibitori de fosfodiesterază-5 (de exemplu, sildenafil, tadalafil și vardenafil). Nu sunt disponibile date. Doxazosin, precum și inhibitorii PDE-5 au efecte vasodilatatoare și pot duce la hipotensiune arterială simptomatică.

Priapism

Au fost raportate erecții prelungite și priapism cu alfa-1-blocante, inclusiv doxazosin, în experiența postcomercializare. Dacă priapismul nu este tratat imediat, ar putea duce la afectarea țesutului penian și pierderea permanentă a potenței, prin urmare pacientul trebuie să solicite asistență medicală imediată.

Utilizare pediatrică

Doxazosin/Finasteridă MIP nu este indicat pentru utilizare la copii.

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost stabilite.

Informații privind excipienții

Lactoză: Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de combinația de doze fixe

Studiile clinice au arătat că nu există interacțiuni semnificative clinic între doxazosin și finasterida.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu Doxazosin/Finasteridă MIP și alte medicamente. Deoarece Doxazosin/Finasteridă MIP conține doxazosin și finasteridă, orice interacțiuni identificate pentru acestea în mod individual sunt relevante pentru Doxazosin/Finasteridă MIP. Se recomandă prudență în special atunci când se administrează împreună cu inhibitori sau inductori ai CYP3A4, deoarece ambele substanțe sunt substrat al acestui citocrom.

Doxazosin

Administrarea concomitentă a unui alfa-blocant cu un inhibitor al PDE-5 poate duce la hipotensiune simptomatică la unii pacienți (vezi pct. 4.4).

Doxazosin se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare (98%). datele din plasma umană indică faptul că doxazosin nu are niciun efect asupra legării proteice a medicamentelor testate (digoxină, fenitoină, warfarină sau indometacin), cu toate acestea, trebuie avut în vedere potențialul teoretic de interacțiune cu alte medicamente legate de proteine.

Studiile *in vitro* sugerează că doxazosin este un substrat al citocromului P450 3A4 (CYP 3A4). Trebuie acordată prudență în cazul administrării concomitente a doxazosinei cu un inhibitor puternic al CYP 3A4, cum ar fi claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină sau voriconazol (vezi pct. 5.2).

Doxazosin convențională a fost administrată fără nicio interacțiune medicamentoasă adversă în experiența clinică cu diuretice tiazidice, furosemid, beta-blocante, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice, medicamente hipoglicemizante orale, agenți uricosurici și anticoagulante. Cu toate acestea, nu sunt prezente date din studii formale de interacțiune medicament/medicament.

Doxazosin potențează activitatea de scădere a tensiunii arteriale a altor alfa-blocante și a altor antihipertensive.

Doxazosin poate reduce efectele dopaminei, efedrinei, adrenalinei, metaraminolului, metoxaminei și fenilefrinei asupra tensiunii arteriale și a vaselor.

Într-un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo la 22 de bărbați voluntari sănătoși, administrarea unei doze unice de 1 mg de doxazosin în ziua 1 a unui regim de patru zile de cimetidină orală (400 mg de două ori pe zi) a determinat o creștere cu 10% a ASC mediu al doxazosinei și nicio modificare semnificativă din punct de vedere statistic a C_{max} mediu și a timpului mediu de înjumătățire al doxazosinei. Creșterea cu 10% a AUC mediu pentru doxazosin cu cimetidină se încadrează în variația intersubiect (27%) a AUC mediu pentru doxazosin cu placebo.

Doxazosin poate crește activitatea reninei plasmatice și poate duce la creșterea excreției de acid vanililmandelic în urină. Acest lucru trebuie luat în considerare cu anumite investigații de laborator (de exemplu, feocromocitom).

Finasterida

Nu au fost identificate interacțiuni medicamentoase importante din punct de vedere clinic privind finasterida. Finasterida este metabolizată în principal prin, dar nu pare să afecteze semnificativ, sistemul citocromului P450 3A4. Deși riscul ca finasterida să afecteze farmacocinetica altor medicamente este estimat a fi mic, este probabil ca inhibitorii și inductorii citocromului P450 3A4 să afecteze concentrației plasmatice a finasteridei. Cu toate acestea, pe baza marjelor de siguranță stabilite, este puțin probabil ca orice creștere datorată utilizării concomitente a unor astfel de inhibitori să fie de importanță clinică. Compușii care au fost testați la om includ propranolol, digoxină, glibenclamidă, warfarină, teofilină și fenazonă și nu s-au constatat interacțiuni semnificative clinic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Doxazosin/Finasteridă MIP este contraindicat femeilor care sunt sau ar putea fi gravide.

Datorită efectului inhibitorilor 5 α -reductazei de tip II de a inhiba conversia testosteronului în dihidrotestosteron, aceste medicamente, inclusiv finasterida, pot provoca anomalii ale organelor genitale externe ale fătului de sex masculin atunci când sunt administrate unei femei însărcinate.

Expunerea la finasteridă - risc pentru fătul de sex masculin

Femeile nu trebuie să manipuleze comprimate filmate zdrobite sau sparte de Doxazosin/Finasteridă MIP atunci când sunt sau pot fi gravide, din cauza posibilității de absorbție a finasteridei și a riscului potențial ulterior pentru fătul de sex masculin (vezi secțiunea Sarcina). Comprimatele filmate Doxazosin/Finasteridă MIP sunt acoperite și vor preveni contactul cu substanța activă în timpul manipulării normale, cu condiția ca comprimatele filmate să nu fi fost sparte sau zdrobite. Cantități mici de finasteridă au fost recuperate din materialul seminal la subiecții care au primit finasteridă 5 mg/zi. Nu se știe dacă un făt de sex masculin poate fi afectat negativ dacă mama sa este expusă la sperma unui pacient tratat cu finasteridă. Atunci când partenera sexuală a pacientului este sau poate fi potențial gravidă, se recomandă pacientului să reducă la minimum expunerea partenerei sale la lichidul seminal.

Alăptarea

Doxazosin/Finasteridă MIP nu este indicat pentru utilizare la femei.

S-a demonstrat că excreția doxazosinei în laptele matern este foarte scăzută (doza relativă la sugari fiind mai mică de 1%), însă datele la om sunt foarte limitate.

Nu se cunoaște dacă finasterida este excretată în laptele uman.

Fertilitatea

Studiile la șobolani au arătat o fertilitate redusă la masculii tratați cu doxazosin (vezi și pct. 5.3). Acest efect a fost reversibil în termen de 2 săptămâni de la retragerea medicamentului.

Au existat raportări spontane după punerea pe piață privind infertilitate și/sau calitate scăzută a materialului seminal cu alte medicamente care conțin finasteridă. A fost raportată normalizarea sau îmbunătățirea calității materialului seminal după întreruperea tratamentului cu finasteridă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Poate fi afectată capacitatea de a efectua activități, precum conducerea unui vehicul sau manipularea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Într-un studiu amplu, care a comparat combinația de doxazosin 4 sau 8 mg cu finasteridă 5 mg cu substanțele unice și placebo (studiul MTOPS; vezi capitolul 5.1), profilul de siguranță și tolerabilitate al terapiei combinate a fost, în general, consecvent cu profilurile componentelor individuale. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate au fost amețeli, hipotensiune posturală și astenie. Incidența evenimentelor de tulburare a ejaculării fără a ține cont de relația cu medicamentul au fost: doxazosin 5,3%, finasteridă 8,3%, asociere 15,0%, placebo 3,9%.

Cele mai frecvente reacții asociate doxazosinei administrate separat sunt de tip postural (rareori asociate cu leșin) sau nespecifice.

Cele mai frecvente reacții adverse observate pentru finasterida administrată separat sunt impotența și scăderea libidoului. Aceste reacții adverse apar la începutul tratamentului și se rezolvă odată cu continuarea tratamentului cu finasteridă la majoritatea pacienților.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu doxazosin sau finasteridă administrate separat cu următoarele frecvențe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), Foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimate din datele disponibile).

FRECVENȚĂ	REAȚIE ADVERSĂ
<i>Infecții și infestări</i>	
Frecvente	Infecție a tractului respirator ^d , infecție a tractului urinar ^d
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Foarte rare	Leucopenie ^d , trombocitopenie ^d
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	Reacție alergică la medicamente ^{d*} (inclusiv angioedem)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Mai puțin frecvente	Gută ^d , apetit alimentar crescut ^d , anorexie ^d , senzație de sete ^d
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	Scăderea libidoului ^f , anxietate ^{d*} , insomnie ^d , nervozitate ^d
Mai puțin frecvente	Agitație ^d , depresie ^{d*} , tulburare a somnului ^d , amnezie ^d , stres emoțional ^d
Cu frecvență necunoscută	Scăderea libidoului care a continuat după întreruperea tratamentului ^f
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	Amețeală ^d , cefalee ^d
Frecvente	somnolență ^d , amețeli posturale ^d , parestezii ^d
Mai puțin frecvente	Accident cerebrovascular ^d , hipoestezie ^d , sincopă ^d , tremur ^d , tulburări de atenție ^d
<i>Tulburări oculare</i>	
Frecvente	Tulburare de acomodare ^d
Mai puțin frecvente	Conjunctivită ^d , tulburări ale secreției lacrimale ^d
Rare	Fotofobie ^d
Foarte rare	Vedere încețoșată ^d
Cu frecvență necunoscută	Sindromul de iris intraoperator flotan (vezi pct. 4.4) ^d
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
Frecvente	Vertij ^d

Mai puțin frecvente	Tinitus ^d
<i>Tulburări cardiace</i>	
Frecvente	Palpitații ^{d*} , tahicardie ^d
Mai puțin frecvente	Angină pectorală ^d , infarct miocardic ^d , aritmie cardiacă ^d
Foarte rare	Bradicardie ^d
<i>Tulburări vasculare</i>	
Foarte frecvente	Hipotensiune arterială posturală ^d
Frecvente	Hipotensiune arterială ^d ,
Mai puțin frecvente	Bufeuri ^d , ischemie periferică ^d , paloare ^d
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Frecvente	Bronșită ^d , tuse ^d , dificultăți de respirație ^d , rinită ^d , umflarea mucoasei nazale ^d , infecție a tractului respirator superior ^d
Mai puțin frecvente	Epistaxis ^d , faringită ^d ,
Foarte rare	Bronhospasm ^d , edem laringian ^d
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	Durere abdominală ^d , dispepsie ^d , gură uscată ^d , greață, diaree ^d
Mai puțin frecvente	Constipație ^d , flatulență ^d , vărsături ^d , gastroenterită ^d , disgeuzie ^d
Rare	Obstrucție gastrointestinală ^d
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Mai puțin frecvente	Test anormal/creștere a funcției hepatice ^{d/f/}
Foarte rare	Colestază ^d , hepatită ^d , icter ^d
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	Prurit ^{d*} , hiperhidroză ^d
Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^{f,d} , alopecie ^d , purpură ^d
Foarte rare	Urticarie ^{d*}
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	Dureri de spate ^d , mialgie ^d
Mai puțin frecvente	Artralgie ^d , crampe musculare ^d , slăbiciune musculară ^d , contracții musculare ^d , rigiditate musculară ^d
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Frecvente	Cistită ^d , incontinență urinară ^d
Mai puțin frecvente	Disurie ^d , creșterea frecvenței micțiunilor ^d , hematurie ^d , poliurie ^d
Foarte rare	Diureză crescută ^d , tulburări de micțiune ^d , nicturie ^d
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
Frecvente	Impotență ^{f*}
Mai puțin frecvente	Tulburare de ejaculare ^f , disfuncție erectilă ^f , sensibilitate la nivelul sânilor ^f , mărirea sânilor ^{f*}
Foarte rare	Priapism ^d
Cu frecvență necunoscută	Disfuncții sexuale (disfuncție erectilă și tulburări de ejaculare) care au continuat după întreruperea tratamentului ^f , dureri testiculare ^f , hematospermie ^f , ejaculare retrogradă ^d , infertilitate masculină și/sau calitate seminală scăzută - s-a raportat normalizarea sau îmbunătățirea calității seminale după întreruperea tratamentului cu finasteridă ^f , cancer mamar la bărbat ^f
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente	Astenia ^d
Frecvente	Durere toracică ^d , simptome asemănătoare gripei ^d , edem periferic ^d , fatigabilitate ^d , indispoziție ^d
Mai puțin frecvente	Durere ^d , edem facial ^d , pirexie ^d , frisoane ^d
Rare	Scăderea temperaturii corpului la vârstnici ^d
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente	Scăderea volumului spermei ejaculate

Mai puțin frecvente	Creștere în greutate ^d
Rare	Creșterea BUN și creatininei ^d ; hipocalcemie ^d ; scăderea hematocritului, a numărului de eritrocite, leucocite și trombocite ^d

^d – Reacții adverse observate la monoterapia cu doxazosin

^f – Reacții adverse observate la monoterapia cu finasteridă

* – Reacții adverse care sunt mai frecvente cu un monocomponent, dar care au fost observate și cu celălalt monocomponent la o frecvență mai mică

Alte date pe termen lung privind finasterida

Într-un studiu controlat cu placebo de 7 ani care a inclus 18.882 de bărbați sănătoși, dintre care 9060 aveau date disponibile pentru analiză privind biopsia prostatei cu ac, cancerul de prostată a fost detectat la 803 (18,4%) bărbați care au primit finasteridă și la 1147 (24,4%) bărbați care au primit placebo. Un număr mai mare de tumori de grad înalt (scor Gleason 7-10) au fost detectate la biopsia cu ac la pacienții din grupul finasteride, 280 (6,4%) vs 237 (5,1%). Analize suplimentare sugerează că creșterea prevalenței cancerului de prostată de grad înalt observată în grupul cu finasteridă poate fi explicată printr-o părtinire de detecție datorată efectului finasteridei asupra volumului prostatei. Nu se cunoaște relația dintre utilizarea pe termen lung a finasteridei și tumorile cu scoruri Gleason 7-10.

Rezultatele testelor de laborator

Concentrația serică a PSA este corelată cu vârsta pacientului și cu volumul prostatic, iar volumul prostatic este corelat cu vârsta pacientului. Atunci când se evaluează determinările de laborator PSA, trebuie luat în considerare faptul că nivelul PSA scade cu aproximativ 50% la pacienții tratați cu finasteridă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul de Doxazosin/Finasteridă MIP ar putea duce la hipotensiune datorată doxazosinei. În caz de hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat imediat în decubit dorsal, cu capul în jos. Trebuie efectuate alte măsuri de susținere dacă se consideră adecvat în fiecare caz în parte.

Dacă această măsură este inadecvată, șocul trebuie tratat mai întâi cu expansori de volum. Dacă este necesar, trebuie utilizate apoi vasopresoare. Funcția renală trebuie monitorizată și susținută după cum este necesar.

Deoarece doxazosin este puternic legat de proteine, dializa nu este indicată.

Pacienții au primit doze unice de finasteridă de până la 400 mg și doze multiple de finasteridă de până la 80 mg/zi timp de până la trei luni fără efecte adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în hipertrofia benignă de prostată, antagoniști alfa-adrenoreceptor, doxazosin și finasteridă codul ATC: G04CA55.

Mecanism de acțiune / Efecte farmacodinamice

Doxazosin

Administrarea doxazosinei la pacienții cu HBP simptomatică duce la o ameliorare semnificativă a urodinamicii și a simptomelor. Se consideră că efectul în HBP rezultă din blocarea selectivă a alfa-adrenoceptorilor localizați în stroma musculară și capsula a prostatei și în gâtul vezicii urinare.

Administrarea doxazosinei reduce tensiunea arterială datorită unei scăderi a rezistenței vasculare sistemice. La administrarea o dată pe zi, reducerile semnificative din punct de vedere clinic ale tensiunii arteriale se mențin pe tot parcursul zilei și la 24 de ore după administrare. În timpul debutului tratamentului, are loc o reducere treptată a tensiunii arteriale, iar efectele ortostatice sunt comparabile cu cele ale altor antihipertensive.

Doxazosin s-a dovedit a fi lipsit de efecte metabolice adverse și este adecvat pentru utilizare la pacienții cu diabet zaharat coexistent, rezistență la insulină și gută.

Doxazosin este adecvat pentru utilizare la pacienții cu astm coexistent, hipertrofie ventriculară stângă și la pacienții vârstnici.

S-a demonstrat că tratamentul cu doxazosin determină regresia hipertrofiei ventriculare stângi, inhibarea agregării plachetare și creșterea activității activatorului tisular al plasminogenului. În plus, doxazosin îmbunătățește sensibilitatea la insulină la pacienții care au afectare.

Doxazosin produce efecte favorabile asupra lipidelor din sânge, cu o creștere semnificativă a raportului lipoproteine de înaltă densitate (HDL)/colesterol total și tendințe de reducere favorabilă a trigliceridelor totale.

Finasteridă

Finasterida este un inhibitor competitiv al 5 α -reductazei umane de tip II, o enzimă intracelulară care metabolizează testosteronul în androgenul mai puternic, dihidrotestosteronul (DHT). În hiperplazia benignă de prostată (HBP), creșterea în volum a prostatei depinde de transformarea testosteronului în DHT în interiorul prostatei. Finasterida este foarte eficientă în reducerea DHT circulant și intraprostatic. În timp ce nivelurile plasmatice ale finasteridei fluctuează, nivelul plasmatic al DHT rămâne constant timp de 24 de ore. Acest lucru arată că concentrațiile plasmatice de finasteridă și DHT nu sunt direct legate una de cealaltă corelate. Finasterida nu are afinitate pentru receptorul androgen.

Eficacitate și siguranță clinică

Doxazosin

Doxazosin s-a dovedit a fi un blocant eficient al subtipului 1A al alfa-1-adrenoceptorului care reprezintă peste 70% din subtipurile din prostată. Aceasta explică acțiunea la pacienții cu HBP.

Doxazosin a demonstrat eficacitate și siguranță susținute în tratamentul pe termen lung al HBP. Comparativ cu măsurile inițiale și cu efectul placebo, doxazosin a dus la o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic atât a LUTS, cât și a fluxului. Îmbunătățirile au tins să fie mai pronunțate în cazul simptomelor obstructive (flux slab, ezitare urinară, golire incompletă a vezicii urinare și dribling terminal) decât în cazul simptomelor iritative (frecvență și urgență urinară).

Doxazosin asigură o îmbunătățire medie a scorurilor la scara simptomelor urinare de aproximativ 2 puncte față de placebo, care se menține timp de 4 ani. Aceasta reduce procentul bărbaților care prezintă o creștere de cel puțin 4 puncte a scorurilor scalei simptomelor urinare cu 7% față de placebo.

Eficacitatea a fost comparabilă cu a altor $\alpha 1$ -blocante.

Finasteridă

În studiile clinice efectuate pe pacienți cu simptome moderate până la severe de HBP, o prostată mărită la examenul digital rectal și volume urinare reziduale scăzute, finasteridăul a redus incidența retenției acute de urină de la 7/100 la 3/100 pe o perioadă de patru ani și necesitatea intervenției chirurgicale (TURP sau prostatectomie) de la 10/100 la 5/100. Aceste reduceri au fost asociate cu o îmbunătățire de 2 puncte a scorului simptomelor QUASI-AUA (interval 0-34), o regresie susținută a volumului prostatei de aproximativ 20% și o creștere susținută a debitului urinar. Reducerea nivelului de DHT și reducerea prostatei hiperplastice, împreună cu scăderea nivelului PSA, au rămas în studiile clinice de a primi până la patru ani de tratament.

Nivelurile de testosteron au crescut în acest proces cu aproximativ 10 - 20% și au rămas astfel în intervalul fiziologic.

Finasterida nu a avut niciun efect asupra nivelurilor de hidroclorizon, estradiol, prolactină, hormon stimulator tiroidian (TSH) și tiroxină în studiile controlate cu placebo. La pacienții tratați timp de 12 luni, hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH) au crescut cu aproximativ 15 % și, respectiv, 9 %. Aceste

valori au rămas în intervalul fiziologic. Nivelurile de LH și FSH stimulate de hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) nu au fost modificate; aceasta înseamnă că controlul hipofizar al gonadelor nu este afectat.

Concentrația spermei, mobilitatea și morfologia spermei sau pH-ul nu au fost influențate relevant din punct de vedere clinic la voluntarii sănătoși după 24 de săptămâni de administrare a finasteridei. Volumul ejaculatului a scăzut cu o medie de 0,6 ml, cu o reducere simultană a numărului total de spermatozoizi per ejaculare. Acești parametri au rămas în intervalul normal și au revenit la valorile inițiale după încheierea tratamentului.

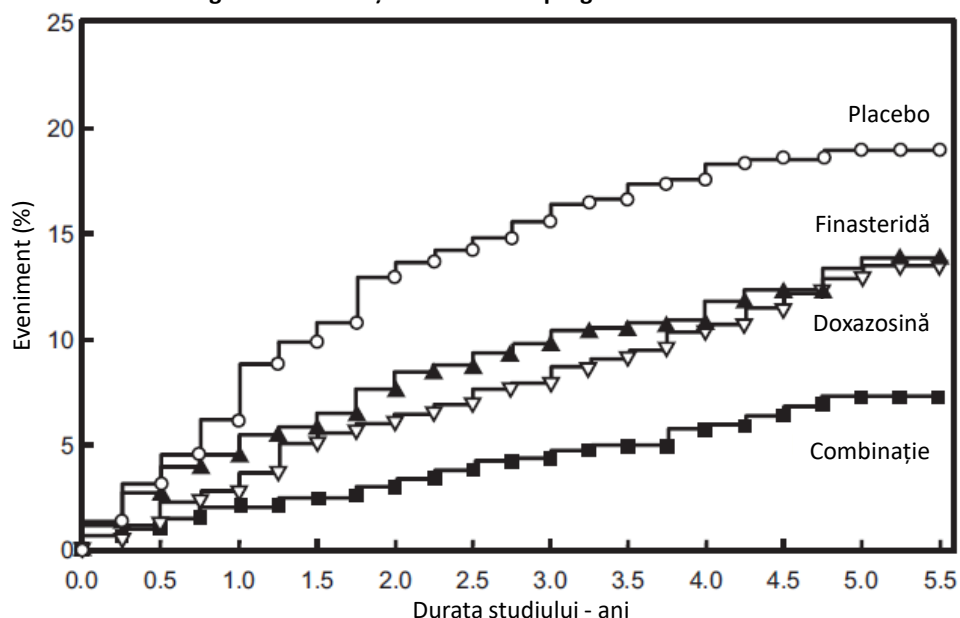
Combinatii

Terapia medicală a simptomelor prostatice

Studiul Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) - *Terapia medicală a simptomelor prostatice* - a fost un studiu dublu orb cu durată de 4 până la 6 ani, efectuat la 3047 de bărbați cu HBP simptomatică, care au fost randomizați pentru a primi doxazosin 4 sau 8 mg/zi (n = 756), finasteridă 5 mg/zi (n = 768), combinația de doxazosin 4 sau 8 mg/zi și finasteridă 5 mg/zi (n = 786) sau placebo (n = 737). Doza de doxazosin a fost crescută săptămânal în funcție de toleranță, începând de la 1 mg, prin 2 mg, apoi 4 mg până la 8 mg. Doar pacienții care au tolerat o doză de 4 mg sau 8 mg au rămas în studiu.

Criteriul final principal a fost timpul până la progresia clinică a HBP, definită ca o creștere confirmată > 4 puncte față de valoarea inițială a scorului simptomelor, retenție urinară acută, insuficiență renală legată de HBP, infecții recurente ale tractului urinar sau urosepsis, sau incontinență. Comparativ cu placebo, tratamentul cu doxazosin, finasteridă sau terapia combinată a dus la o reducere semnificativă a riscului de progresie clinică a HBP cu 34 (p=0,002), 39 (p<0,001) și, respectiv, 67% (p<0,001) (Figura 1). Majoritatea evenimentelor (274 din 351) care au constituit progresia HBP au fost confirmate de creșteri > 4 puncte ale scorului simptomelor; riscul de progresie a scorului simptomelor a fost redus cu 30 (95% CI 6 la 48%), 46 (95% CI 25 la 60%) și 64% (95% CI 48 la 75%) în grupurile doxazosin, finasterida și, respectiv, combinație, comparativ cu placebo. Retenția urinară acută a reprezentat 41 din cele 351 de evenimente de progresie a HBP; riscul de apariție a retenției urinare acute a fost redus cu 67 (p = 0,011), 31 (p = 0,296) și 79% (p = 0,001) în grupurile doxazosin, finasteridă și, respectiv, combinație, comparativ cu placebo. Numai grupurile de finasteridă și terapie combinată au fost semnificativ diferite de placebo.

Figura 1 - Incidența cumulativă a progresiei HBP clinice



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Bioechivalența a fost demonstrată între combinația fixă doxazosin/finasteridă și administrarea concomitentă cu comprimate separate de doxazosin și finasteridă.

Combinatia de doxazosin și finasteridă

Datele unui studiu de interacțiune medicament-medicament în stare stabilă care a implicat 8 mg doxazosin și 5 mg de finasteridă la subiecți sănătoși nu au arătat nicio modificare semnificativă a ASC sau C_{max} a niciunui dintre medicamente după administrarea concomitentă.

Doxazosin

După administrarea orală la om (adulți tineri de sex masculin sau vârstnici de ambele sexe), doxazosin este bine absorbită și aproximativ 63% din doză este biodisponibilă. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după aproximativ 2 ore.

Doxazosin este puternic legată de proteine în plasmă (aproximativ 98%). Doxazosin este metabolizat în principal prin O-demetilare și hidroxilare. Doxazosin este metabolizat extensiv în ficat. 6'-Hidroxi-doxazosin este o substanță care blochează puternic și selectiv receptorii alfa-adrenergici și la om 5% din doza orală este metabolizată în această substanță.

Studiile *in vitro* sugerează că principala cale de eliminare este prin CYP 3A4; cu toate acestea, căile metabolice CYP 2D6 și CYP 2C9 sunt de asemenea implicate pentru eliminare, dar într-o măsură mai mică.

Doxazosin este metabolizat extensiv la om și la speciile animale testate, fecalele fiind calea predominantă de excreție (63-65%); mai puțin de 5% din doză este excretată ca doxazosin nemetabolizat.

Eliminarea plasmatică are loc în două faze, cu Timpul mediu de înjumătățire plasmatică de 17 și 22 de ore, făcând astfel medicamentul adecvat pentru administrarea o dată pe zi.

După administrarea orală de doxazosin concentrațiile plasmatice ale metaboliților sunt scăzute. Cel mai activ metabolit (6'-hidroxi) este prezent la om la o patruzecime din concentrația plasmatică a compusului părinte ceea ce sugerează că activitatea antihipertensivă se datorează în principal doxazosinei.

Studiile farmacocinetice la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală nu au evidențiat modificări semnificative comparativ cu pacienții mai tineri cu funcție renală normală. Există doar date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică și cu privire la efectele medicamentelor cunoscute ca influențând metabolismul hepatic (de exemplu cimetidină). Într-un studiu clinic efectuat la 12 subiecți cu insuficiență hepatică moderată, administrarea unei doze unice de doxazosin a determinat o creștere a ASC de 43% și o scădere a clearance-ului oral aparent de 40%. Ca în cazul oricărui medicament metabolizat integral de ficat, utilizarea Doxazosin/Finasteridă MIP la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie efectuată cu prudență (vezi pct. 4.4).

Finasteridă

După o doză orală de 14C-finasteridă la om, 39% din doză a fost excretată în urină sub formă de metaboliți (practic niciun medicament neschimbat nu a fost excretat în urină), iar 57% din doza totală a fost excretată în fecale.

Biodisponibilitatea orală a finasteridei este de aproximativ 80%, în raport cu o doză de referință intravenoasă, și nu este afectată de alimente. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse la aproximativ două ore după administrarea dozei, iar absorbția este completă în 6-8 ore. Legătura cu proteinele este de aproximativ 93%. Curățarea plasmatică și volumul de distribuție sunt de aproximativ 165 ml/min și, respectiv, 76 l.

La starea de echilibru, concentrația plasmatică maximă de finasteridă după 1 mg/zi a fost în medie de 9,2 ng/ml și a fost atinsă la 1-2 ore după administrare; ASC (0-24 ore) a fost de 53 ng x h/ml.

Finasterida este metabolizată în principal prin sistemul citocromului P450, dar nu îl afectează. Au fost identificați doi metaboliți care posedă doar o mică parte din activitatea 5 α -reductază a finasteridei.

La vârstnici, rata de eliminare a finasteridei este oarecum redusă. Timpul de înjumătățire este prelungit de la un timp de înjumătățire mediu de aproximativ 6 ore la bărbații cu vârsta cuprinsă între 18-60 de ani la 8 ore la bărbații cu vârsta de peste 70 de ani. Acest lucru nu are semnificație clinică și nu justifică o reducere a dozei.

La pacienții cu insuficiență renală cronică, a căror curățare a creatininei a variat de la 9 la 55 ml/min, eliminarea unei doze unice de 14C-finasteridă nu a fost diferită de cea la voluntarii sănătoși. De asemenea, legarea la proteine nu a fost diferită la pacienții cu insuficiență renală. O parte a metaboliților care în mod normal este excretată renal a fost excretată în fecale. Prin urmare, se pare că excreția fecală crește proporțional cu scăderea excreției urinare a metaboliților. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții fără dializă cu insuficiență renală.

Nu există date disponibile la pacienții cu insuficiență hepatică.

S-a constatat că finasterida traversează bariera hemato-encefalică. Cantități mici de finasteridă au fost recuperate în lichidul seminal al pacienților tratați.

5.3 Date preclinice de siguranță

Doxazosin

Datele non-clinice nu relevă niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie de siguranță, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogen.

Studiile efectuate la iepuroaice și șobolani gestați la doze zilnice care au dus la concentrații plasmatice de 4 și, respectiv, de 10 ori mai mari decât expunerea umană (C_{max} și AUC) nu au evidențiat niciun efect nociv asupra fătului. Un regim de dozare de 82 mg/kg/zi (de 8 ori expunerea umană) a fost asociat cu o supraviețuire redusă a fătului.

Studiile la șobolani au arătat o fertilitate redusă la masculii tratați cu doxazosin la doze orale de 20 (dar nu 5 sau 10) mg/kg/zi, de aproximativ 4 ori expunerile AUC obținute cu o doză umană de 12 mg/zi. Acest efect a fost reversibil în termen de 2 săptămâni de la retragerea medicamentului. Nu au fost raportate efecte ale doxazosin asupra fertilității masculine la om.

Studiile efectuate la șobolani lactanți cărora li s-a administrat o doză orală unică de 1 mg/kg de [2-¹⁴C]-doxazosin indică faptul că doxazosin se acumulează în laptele matern al șobolanilor cu o concentrație maximă de aproximativ 20 de ori mai mare decât concentrația plasmatică maternă. S-a constatat că radioactivitatea traversează placenta în urma administrării orale de doxazosin marcat la femelele șobolani gravide.

Finasteridă

Datele preclinice nu relevă niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea la doze repetate, genotoxicitatea și potențialul cancerigen.

Studiile toxicologice privind reproducerea la șobolani masculi au demonstrat reducerea greutateii prostatei și a veziculelor seminale, reducerea secreției glandelor genitale accesorii și reducerea indicelui de fertilitate (cauzate de efectul farmacologic primar al finasteridei). Relevanța clinică a acestor constatări este neclară. Ca și în cazul altor inhibitori ai 5-alfa-reductazei, s-a observat feminizarea fetoșilor masculi de șobolan la administrarea de finasteridă în perioada de gestație. Administrarea intravenoasă de finasteridă maimuțelor rhesus gestante în doze de până la 800 ng/zi pe întreaga perioadă de dezvoltare embrionară și fetală nu a dus la anomalii ale fetoșilor de sex masculin. Această doză este de aproximativ 60-120 de ori mai mare decât cantitatea estimată în sperma unui bărbat care a luat 5 mg finasteridă și la care o femeie ar putea fi expusă prin lichidul seminal. Pentru a confirma relevanța modelului Rhesus pentru dezvoltarea fetală umană, administrarea orală de finasteridă 2 mg/kg/zi (expunerea sistemică (ASC) a maimuțelor a fost ușor mai mare (3x) decât cea a bărbaților care au luat 5 mg finasteridă, sau de aproximativ 1-2 milioane de ori cantitatea estimată de finasteridă din lichidul seminal) la maimuțele gestante a dus la anomalii genitale externe la fetoșii masculi. Nu au fost observate alte anomalii la fetoșii masculi și nu au fost observate anomalii legate de finasteridă la fetoșii femele la nicio doză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Excipienți intragranulari

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hipromeloză 2910

Laurilsulfat de sodiu

Excipienți extragranulari

Amidon pregelatinizat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 4000 (E1521)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere albe opace din PVC-TE-PVdC/Al.

Mărime ambalaj: 10, 30 și 90 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Femeile nu trebuie să manipuleze comprimatele filmate Doxazosin/Finasteridă MIP zdrobite sau sparte atunci când sunt sau ar putea fi gravide (vezi 4.3 "Contraindicații", 4.6 "Sarcina și alăptarea", Expunerea la finasteridă - risc pentru fătul de sex masculin).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MIP Pharma GmbH

Kirkeler Straße 41, 66440 Blieskastel

Germania

e-mail: info@mip-pharma.de

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16003/2025/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025