

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Psotriol 50 mikrograma/g + 0,5 mg/g mast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g masti sadrži 50 mikrograma kalcipotriola (u obliku hidrata) i 0,5 mg betametazona (u obliku dipropionata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

1 g masti sadrži 50 mikrograma butilhidroksitoluena (E321)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast.

Bjelkasta do žuta mast.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Topikalno liječenje stabilne psorijaze s plakovima koja odgovara na topikalnu terapiju u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Psotriol mast mora se primjenjivati na zahvaćeno područje jednom dnevno. Preporučeno razdoblje liječenja je 4 tjedna. Postoje iskustva s ponavljanim ciklusima primjene Psotriola u trajanju do 52 tjedna. Ako je potrebno nastaviti ili iznova započeti liječenje nakon 4 tjedna, liječenje se treba nastaviti nakon liječničkog pregleda i uz redovan liječnički nadzor. Kod korištenja lijekova koji sadrže kalcipotriol, najveća dnevna doza ne smije biti veća od 15 g. Površina tijela koja se liječi lijekovima koji sadrže kalcipotriol ne smije biti veća od 30% (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost Psotriol masti u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega ili teškim poremećajima jetre nisu ustanovljene.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Psotriol masti u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno raspoloživi podaci za djecu u dobi od 12 do 17 godina opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1, ali ne može se dati preporuka o doziranju.

Način primjene

Psotriol mast se mora primjeniti na zahvaćeno područje. Da bi se postigao optimalan učinak, neposredno nakon primjene Psotriol masti ne preporučuje se tuširanje ili kupanje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Psotriol je kontraindiciran kod eritrodermijske, ekfolijativne i pustulozne psorijaze.

Budući da sadrži kalcipotriol, Psotriol je kontraindiciran u bolesnika sa zabilježenim poremećajima metabolizma kalcija (vidjeti dio 4.4).

Budući da sadrži kortikosteroid, Psotriol je kontraindiciran kod sljedećih stanja: virusne (npr. herpes ili varicella) lezije kože, gljivične ili bakterijske infekcije kože, infekcije uzrokovane parazitima, manifestacije na koži povezane s tuberkulozom, perioralni dermatitis, atrofična koža, atrofične strije, krhkost kožnih vena, ihtioza, akne vulgaris, akne rosacea, rozacea, ulkusi i rane (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na endokrini sustav

Psotriol mast sadrži potentan steroid III. skupine te se mora izbjegavati istodobno liječenje s drugim steroidima. Nuspojave zabilježene u vezi sa sistemskim liječenjem kortikosteroidima, poput adrenokortikalne supresije ili utjecaja na metaboličku kontrolu dijabetesa mellitusa, također se mogu javiti tijekom topikalnog liječenja kortikosteroidima zbog sistemske apsorpcije. Mora se izbjegavati primjenu ispod okluzivnih zavoja jer ona povećava sistemska apsorpciju kortikosteroida.

Mora se izbjegavati primjenu na velikim područjima oštećene kože ili na sluznicama ili kožnim naborima jer ona povećava sistemska apsorpciju kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

Tijekom ispitivanja na bolesnicima koji su imali i ekstenzivnu psorijazu vlasista i ekstenzivnu psorijazu tijela, kod primjene kombinacije visokih doza kalcipotriol + betametazon dipropionat gela (primjena na vlasiste) i visokih doza kalcipotriol + betametazon dipropionat masti (primjena na tijelo), 5 od 32 bolesnika pokazalo je granično smanjenje lučenja kortizola kao odgovor na test stimulacije adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nakon 4 tjedna liječenja (vidjeti dio 5.1).

Učinci na metabolizam kalcija

Budući da Psotriol mast sadrži kalcipotriol, moguća je pojava hiperkalcemije ako se premaši najveća dnevna doza (15 g). Kalcij u serumu se normalizira kada se prekine liječenje. Rizik od hiperkalcemije je najmanji kada se slijede preporuke koje se odnose na kalcipotriol. Mora se izbjegavati liječenje više od 30% površine tijela (vidjeti dio 4.2).

Lokalne nuspojave

Psotriol sadrži potentan steroid III. skupine te je potrebno izbjegavati istodobno liječenje s drugim steroidima na istom području liječenja.

Koža lica i genitalija vrlo je osjetljiva na kortikosteroide. Ovaj lijek ne smije se primjenjivati na tim područjima.

Bolesnik mora dobiti upute o pravilnoj primjeni lijeka kako bi se izbjegla primjena i slučajno prenošenje na lice, usta i oči. Nakon svake primjene moraju se oprati ruke kako bi se izbjeglo slučajno prenošenje na ova područja.

Istodobne kožne infekcije

Kad lezije postanu sekundarno inficirane, moraju se liječiti antimikrobnom terapijom. Međutim, ako se infekcija pogorša, mora se prekinuti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.3).

Prekid liječenja

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik pojave generalizirane pustulozne psorijaze ili povratnih učinaka kada se liječenje prekine. Stoga se mora nastaviti liječnički nadzor u razdoblju nakon liječenja.

Dugotrajna primjena

Kod dugotrajne primjene postoji povećani rizik od lokalnih i sistemskih nuspojava uzrokovanih kortikosteroidima. Liječenje se mora prekinuti u slučaju nuspojava povezanih s dugotrajnom primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

Neispitana primjena

Nema iskustva s primjenom lijeka Psotriol kod kapljičaste psorijaze (*psoriasis guttata*).

Istodobno liječenje i izlaganje UV zrakama

Postoji ograničeno iskustvo primjene ovog lijeka na vlasištu.

Kalcipotriol + betametazon dipropionat mast za psorijatične lezije na tijelu primjenjivana je u kombinaciji s kalcipotriol + betametazon dipropionat gelom za psorijatične lezije na vlasištu, ali postoji ograničeno iskustvo primjene kombinacije lijeka Psotriol s drugim topikalnim proizvodima za liječenje psorijaze na istom liječenom području, drugim lijekovima za liječenje psorijaze primjenjivanim sistemski ili s fototerapijom.

Liječnicima se preporučuje da tijekom liječenja lijekom Psotriol savjetuju bolesnike da ograniče ili izbjegavaju prekomjerno izlaganje prirodnoj ili umjetnoj sunčevoj svjetlosti. Topikalni kalcipotriol se može primjenjivati s UV zračenjem samo ako liječnik i bolesnik smatraju da su moguće koristi veće od mogućih rizika (vidjeti dio 5.3).

Poremećaj vida

Pri sistemske i topikalne uporabi kortikosteroida moguća je pojava poremećaja vida. Ako bolesnik ima simptome kao što su zamućen vid ili neke druge poremećaje vida, mora se razmotriti potrebu da ga se uputi oftalmologu radi procjene mogućih uzroka, koji mogu uključivati kataraktu, glaukom ili rijetke bolesti kao što je centralna serozna korioretinopatija (CSCR) koja je zabilježena nakon sistemske i topikalne uporabe kortikosteroida.

Nuspojave na pomoćne tvari

Psotriol mast sadrži butilhidroksitoluen (E321) kao pomoćnu tvar, koja može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis) ili nadražiti oči i sluznice.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni lijeka Psotriol u trudnica. Ispitivanja s glukokortikoidima na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), ali brojna epidemiološka ispitivanja (manje od 300 ishoda trudnoća) nisu otkrila urođene anomalije kod novorođenčadi čije su majke liječene kortikosteroidima u trudnoći. Mogući rizik za ljude nije siguran. Stoga, tijekom trudnoće, Psotriol se smije primjenjivati samo kada potencijalna korist opravdava potencijalni rizik.

Dojenje

Betametazon prelazi u majčino mlijeko, ali rizik od štetnog učinka u novorođenčadi ne smatra se vjerojatnim kod terapijskih doza. Nema podataka o izlučivanju kalcipotriola u majčino mlijeko. Potreban je oprez kod propisivanja Psotriol masti dojiljama. Bolesnicu se mora uputiti da ne primjenjuje Psotriol na dojke tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na štakorima s oralnim dozama kalcipotriola ili betametazon dipropionata pokazala su da nema štetnosti za mušku ni za žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Psotriol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Procjena učestalosti nuspojava temelji se na skupnoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja, uključujući ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet i spontane prijave. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su različite kožne reakcije poput pruritusa i ekfolijacije kože.

Pustulozna psorijaza i hiperkalcemija također su prijavljene.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji po organskim sustavima, a pojedinačne nuspojave navedene su počevši od najčešće prijavljenih. Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjivanja ozbiljnosti.

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Infekcije kože*, folikulitis
Rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Furunkul
Poremećaji imunološkog sustava	
Rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Hiperkalcemija
Poremećaji oka	
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Zamućen vid (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Eksfolijacija kože, pruritus
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Atrofija kože, egzacerbacija psorijaze, dermatitis, eritem, osip**, purpura ili ekhimoza, osjećaj žarenja kože, nadraženost kože
Rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Pustulozna psorijaza, strije na koži, reakcija fotoosjetljivosti, akne, suha koža
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Promjene pigmentacije na mjestu primjene, bol na mjestu primjene***
Rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Povratni („rebound“) učinak

*Zabilježene su infekcije kože uključujući bakterijske, gljivične i virusne infekcije kože.

**Zabilježene su različite vrste reakcija osipa, poput ekfolijativnog, papularnog i pustuloznog osipa.

***Žarenje na mjestu primjene uključeno je u bol na mjestu primjene.

Pedijatrijska populacija

U nekontroliranom otvorenom ispitivanju, 33 adolescenta u dobi od 12-17 godina sa *psoriasis vulgaris* liječena su kalcipotriol + betametazon dipropionat masti tijekom 4 tjedna, primjenjujući do najviše 56 g masti tjedno. Nisu zabilježeni novi štetni događaji niti zabrinjavajući sistemski kortikosteroidni učinci. Međutim, zbog veličine ispitivanja ne može se izvesti čvrst zaključak o sigurnosnom profilu Psotriol masti u djece i adolescenata.

Sljedeće se nuspojave smatraju povezanim s farmakološkim klasama kalcipotriola, odnosno betametazona:

Kalcipotriol

Nuspojave uključuju reakcije na mjestu primjene, pruritus, nadraženost kože, osjećaj pečenja i žarenja, suhu kožu, eritem, osip, dermatitis, ekcem, pogoršanje psorijaze, fotoosjetljivost i reakcije preosjetljivosti, uključujući vrlo rijetke slučajeve angioedema i edema lica.

Sistemske učinci nakon topikalne primjene mogu se pojaviti vrlo rijetko uzrokujući hiperkalcemiju ili hiperkalcemiju (vidjeti dio 4.4).

Betametazon (kao dipropionat)

Mogu se javiti lokalne reakcije nakon topikalne primjene, posebice kod produljene primjene, uključujući atrofiju kože, telangiektaziju, strije, folikulitis, hipertrihozu, perioralni dermatitis, alergijski kontaktni dermatitis, depigmentaciju i koloidni milium.

Kada se psorijaza liječi topikalnim kortikosteroidima, moguć je rizik od generalizirane pustulozne psorijaze.

Sistemske reakcije uzrokovane topikalnom primjenom kortikosteroida rijetke su u odraslih osoba, međutim, mogu biti teške. Moguće su adrenokortikalna supresija, katarakta, infekcije, utjecaj na metaboličku kontrolu dijabetes mellitusa i porast intraokularnog tlaka, osobito nakon dugotrajnog liječenja. Sistemske se reakcije javljaju češće kod primjene uz okluziju (plastika, kožni nabori), kada se lijek nanosi na velika područja te tijekom dugotrajnog liječenja (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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Primjena doze veće od preporučene može uzrokovati povišene vrijednosti kalcija u serumu, koje se smanjuju kada se liječenje prekine. Simptomi hiperkalcemije uključuju poliuriju, konstipaciju, slabost u mišićima, konfuziju i komu.

Prekomjerna produljena primjena topikalnih kortikosteroida može potisnuti funkciju hipofize-nadbubrežne žlijezde, rezultirajući sekundarnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde, koja je obično reverzibilna. U takvim slučajevima indicirano je simptomatsko liječenje.

U slučaju kronične toksičnosti, liječenje kortikosteroidima mora se postupno prekinuti.

Zabilježeno je da je zbog pogrešne primjene jedan bolesnik s ekstenzivnom eritrodermnom psorijazom liječen količinom od 240 g kalcipotriol + betametazon dipropionat masti tjedno (što odgovara dnevnoj dozi od približno 34 g) tijekom 5 mjeseci (najveća preporučena doza je 15 g dnevno) razvio Cushingov sindrom tijekom liječenja, a zatim pustuloznu psorijazu nakon što je naglo prekinuo liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antipsorijatici. Ostali antipsorijatici za topikalnu primjenu, kalcipotriol, kombinacije.

ATK oznaka: D05AX52

Kalcipotriol je analog vitamina D. *In vitro* podaci pokazuju da kalcipotriol inducira diferencijaciju i potiskuje proliferaciju keratinocita. Ovo je pretpostavljena osnova za njegov učinak kod psorijaze.

Kao i drugi topikalni kortikosteroidi, betametazon dipropionat ima protuupalna, antipruritička, vazokonstriksijska i imunosupresijska svojstva, međutim, ne liječi podležeće stanje. Okluzijom se može poboljšati učinak zbog većeg prodiranja u rožnati sloj (stratum corneum). Zbog ovog će se povećati incidencija štetnih događaja. Općenito govoreći, mehanizam protuupalnog djelovanja topikalnih steroida nije jasan.

Ispitivanje sigurnosti primjene u 634 bolesnika s psorijazom istraživalo je ponavljajuće terapijske cikluse kalcipotriol + betametazon dipropionat masti koja se primjenjivala jednom dnevno, bilo sama ili naizmjenično s kalcipotriol masti, u trajanju do 52 tjedna, u usporedbi s kalcipotriol masti koja se primjenjivala sama tijekom 48 tjedana nakon početnog ciklusa liječenja s kalcipotriol + betametazon dipropionat masti. Nuspojave su zabilježene u 21,7% bolesnika u skupini koja je primjenjivala kalcipotriol + betametazon dipropionat mast, u 29,6% bolesnika u skupini koja je naizmjenično primjenjivala kalcipotriol + betametazon dipropionat mast i kalcipotriol mast te u 37,9% bolesnika u skupini koja je primjenjivala kalcipotriol mast. Nuspojave koje su zabilježene u više od 2% bolesnika u skupini koja je primjenjivala kalcipotriol + betametazon dipropionat mast bile su pruritus (5,8%) i psorijaza (5,3%). Zabrinjavajući štetni događaji moguće povezani sa dugotrajnom primjenom kortikosteroida (npr. atrofija kože, folikulitis, depigmentacija, furunkul i purpura) zabilježeni su u 4,8 % bolesnika u skupini koja je primjenjivala kalcipotriol + betametazon dipropionat mast, u 2,8% bolesnika u skupini koja je naizmjenično primjenjivala kalcipotriol + betametazon dipropionat mast i kalcipotriol mast te u 2,9% bolesnika u skupini koja je primjenjivala kalcipotriol mast.

Adrenalni odgovor na ACTH utvrđen je mjerenjem razina kortizola u serumu u bolesnika koji su imali i ekstenzivnu psorijazu vlasišta i psorijazu tijela, a primjenjivali su tjedno do 106 g kombinacije kalcipotriol + betametazon dipropionat gela i kalcipotriol + betametazon dipropionat masti. Granično smanjen odgovor kortizola 30 minuta nakon testa stimulacije ACTH-om zabilježen je u 5 od 32 bolesnika (15,6%) nakon 4 tjedna liječenja, te u 2 od 11 bolesnika (18,2%) koji su nastavili liječenje u trajanju do 8 tjedana. U svim slučajevima razine kortizola u serumu bile su normalne 60 minuta nakon stimulacije ACTH-om. Nije bilo dokaza promjene metabolizma kalcija zabilježene u ovih bolesnika. Stoga, što se tiče supresije HPA, ovo ispitivanje pokazuje neke dokaze da vrlo visoke doze kalcipotriol + betametazon dipropionat gela i masti mogu imati slab učinak na HPA os.

Pedijatrijska populacija

Adrenalni odgovor na test stimulacije ACTH-om mjeren je u nekontroliranom 4-tjednom ispitivanju u 33 adolescenta u dobi od 12-17 godina sa psorijazom tijela, liječena s do najviše 56 g kalcipotriol + betametazon dipropionat masti tjedno. Nisu prijavljeni slučajevi supresije HPA osi. Nisu prijavljeni slučajevi hiperkalcemije, ali jedan je bolesnik imao povećanje razine kalcija u urinu, moguće povezano s liječenjem.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinička ispitivanja s radiooznačenom masti pokazuju da je sistemska apsorpcija kalcipotriola i betametazona iz Psotriol masti manja od 1% doze (2,5 g) kada se primjenjuje na normalnu kožu (625 cm²) tijekom 12 sati. Primjena na psorijatične plakove i ispod okluzivnih zavoja može povećati apsorpciju topikalnih kortikosteroida. Apsorpcija kroz oštećenu kožu iznosi približno 24%.

Nakon sistemskog izlaganja, obje djelatne tvari – kalcipotriol i betametazon dipropionat – brzo se i opsežno metaboliziraju. Vezanje na proteine iznosi približno 64%. Poluvijek eliminacije iz plazme nakon primjene u venu iznosi 5-6 sati. Zbog stvaranja depoa u koži, za eliminaciju nakon primjene na kožu potrebno je nekoliko dana. Betametazon se metabolizira osobito u jetri, ali i u bubrežima u glukuronid i sulfatne estere. Glavni put izlučivanja kalcipotriola je putem fecesa (štakori i patuljaste svinje), a za betametazon dipropionat putem urina (štakori i miševi). U štakora su ispitivanja distribucije u tkivu s radio-označenim kalcipotriolom, odnosno betametazon dipropionatom, pokazala da su bubrezi i jetra imali najvišu razinu radioaktivnosti.

Kalcipotriol i betametazon dipropionat bili su ispod donje granice kvantifikacije u svim uzorcima krvi uzetim od 34 bolesnika liječenih 4 ili 8 tjedana i s kalcipotriol + betametazon dipropionat masti i gelom zbog ekstenzivne psorijaze koja je zahvaćala tijelo i vlasište. Jedan metabolit kalcipotriola i jedan metabolit betametazon dipropionata su bili mjerljivi u nekih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kortikosteroida na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (rascjep nepca, malformacije skeleta). U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti s dugotrajnom oralnom primjenom kortikosteroida na štakorima, zabilježena je produžena gestacija te produžen i težak okot. Nadalje, zapažena su smanjenja u preživljenju potomaka, tjelesnoj težini i porastu tjelesne težine. Nije bilo oštećenja plodnosti. Značaj za ljude nije poznat.

Ispitivanje dermalne karcinogenosti kalcipotriola na miševima te ispitivanje oralne karcinogenosti na štakorima nije pokazalo posebne rizike za ljude.

Ispitivanja fotokarcinogenosti odnosno fotokokarcinogenosti na miševima ukazuju na to da bi kalcipotriol mogao povećati učinak UV zračenja pri izazivanju tumora kože.

Ispitivanje dermalne karcinogenosti na miševima i oralne karcinogenosti na štakorima nije otkrilo poseban rizik betametazon dipropionata za ljude. Nisu provedena nikakva ispitivanja fotokarcinogenosti s betametazon dipropionatom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

parafin, tekući
polioksipropilenstearileter
vazelin, bijeli (sadrži *sav-rac- α* -tokoferol)
butilhidroksitoluen (E321)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Nakon prvog otvaranja: 1 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Ne odlagati u hladnjak.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijska/epoksifenolna tuba s polietilenskim zatvaračem s navojem.
Veličina pakiranja: 15 g, 30 g, 35 g, 50 g, 60 g, 100 g, 100 g (pakirano kao 2x 50 g), 120 g i 120 g (pakirano kao 2x 60 g).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mibe Pharmaceuticals d.o.o.
Zavrtnica 17,
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-405066565

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. srpnja 2019.
Datum obnove odobrenja: 14. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. prosinca 2023.