

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid Ibandronic Sandoz 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 150 mg (sub formă de ibandronat sodic monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 2,57 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele aflate în perioada de postmenopauză, cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1).

Reducerea riscului fracturilor vertebrale a fost demonstrată, eficacitatea asupra fracturilor de col femural nu a fost stabilită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este un comprimat filmat a 150 mg, o dată pe lună. Este de preferat să se administreze comprimatul la aceeași dată, în fiecare lună.

Acid Ibandronic Sandoz trebuie administrat dimineața pe nemâncate (la cel puțin 6 ore de la ultima masă) și cu 1 oră înainte de consumul primului aliment sau a primei băuturi (alta decât apa) în ziua respectivă (vezi pct. 4.5) sau înainte de administrarea orală a oricărui medicament sau supliment (incluzând calciu).

În cazul omiterii unei doze, pacientele trebuie instruite să ia un comprimat de Acid Ibandronic Sandoz dimineața după ce și-au amintit, cu excepția cazului în care au rămas mai puțin de 7 zile până la momentul următoarei administrări. Pacientele trebuie să revină la administrarea dozei o dată pe lună, la data

programată anterior.

Dacă administrarea dozei următoare este programată în mai puțin de 7 zile, pacientele trebuie să aștepte până la acel moment și să continue apoi administrarea dozei o dată pe lună, la data programată anterior. Pacientele nu trebuie să utilizeze două comprimate în decursul aceleiași săptămâni.

Pacientelor trebuie să li se administreze suplimente de calciu și/sau vitamină D, dacă aportul alimentar este inadecvat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză nu a fost stabilită. Necesitatea continuării tratamentului trebuie să fie re-evaluată periodic la fiecare pacient, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale Acid Ibandronic Sandoz, mai ales după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Acid Ibandronic Sandoz nu este recomandat pacientelor cu clearance al creatininei sub 30 ml/min din cauza experienței clinice limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată, la care clearance-ul creatininei este mai mare sau egal cu 30 ml/min.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Persoane vârstnice (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu s-a efectuat o administrare relevantă cu Acid Ibandronic Sandoz la copiii sub 18 ani, iar Acid Ibandronic Sandoz nu a fost studiat la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală

- Comprimatele trebuie înghițite întregi cu un pahar cu apă (180 până la 240 ml), în timp ce pacienta stă așezată sau este în ortostatism. Nu trebuie utilizată apă cu o concentrație crescută de calciu. Dacă există o îngrijorare în ceea ce privește nivelul potențial ridicat de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să utilizați apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.
- Pacientele nu trebuie să stea în clinostatism timp de 1 oră după administrarea Acid Ibandronic Sandoz.
- Apa este singura băutură cu care trebuie administrat Acid Ibandronic Sandoz.
- Pacientele nu trebuie să mestece sau să sugă comprimatul, din cauza posibilității de apariție a ulcerărilor orofaringiene.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acidul ibandronic sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1
- Hipocalcemie
- Anomalii ale esofagului care întârzie golirea esofagului, cum sunt stricturile sau acalazia
- Incapacitatea de a sta în șezut sau în ortostatism timp de cel puțin 60 minute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipocalcemie

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de începerea tratamentului cu Acid Ibandronic Sandoz. Și alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace. La toate pacientele, este important aportul adecvat de calciu și vitamină D.

Iritații gastro-intestinale

Bifosfonații administrați oral pot determina iritația locală a mucoasei porțiunii superioare a tractului gastro-intestinal. Datorită acestor efecte posibil iritante și a potențialului de agravare a bolii de fond, se recomandă prudență la administrarea Acid Ibandronic Sandoz la pacientele cu tulburări active ale tractului gastro-intestinal superior (cum sunt esofagul Barrett, disfagia, alte afecțiuni esofagiene, gastrita, duodenita sau ulcerele).

La pacientele cărora li se administrează bifosfonați pe cale orală au fost raportate reacții adverse cum sunt esofagita, ulcerele esofagiene sau eroziunile esofagiene, în unele cazuri severe și necesitând spitalizare, rar însoțite de hemoragie sau urmate de strictură sau perforație esofagiană. Riscul de reacții adverse esofagiene severe pare să fie mai mare la pacientele care nu respectă recomandările de dozaj și/sau continuă tratamentul cu bifosfonați pe cale orală, după apariția simptomelor sugestive de iritație esofagiană. Pacientele trebuie să acorde o atenție specială și să urmeze instrucțiunile de dozaj (vezi pct. 4.2).

Medicii trebuie să fie atenți la orice semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană și pacientele trebuie să fie instruite să întrerupă administrarea Acid Ibandronic Sandoz și să solicite consult medical în cazul în care dezvoltă disfagie, odinofagie, durere retrosternală sau pirozis nou apărut sau agravarea pirozisului preexistent.

În timp ce în studiile clinice controlate nu a fost observat un risc crescut, după punerea pe piață, au fost raportate ulcere gastrice și duodenale în timpul administrării orale de bifosfonați, unele severe și cu complicații.

Deoarece atât medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, cât și bifosfonații sunt asociate cu iritația gastro-intestinală, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente.

Osteonecroza canalului auditiv extern

La administrarea de bifosfonați a fost raportată osteonecroza canalul auditiv extern, în principal la terapia pe termen lung. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum ar fi infecția sau trauma. Trebuie luată în considerare posibilitatea unei osteonecroze a canalului auditiv extern la pacientele care primesc bifosfonați și care prezintă simptome la nivelul urechilor, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar a fost raportată foarte rar în perioada de după punerea pe piață la pacienții tratați cu acid ibandronic pentru osteoporoză (vezi punctul 4.8).

Inițierea tratamentului sau a unui nou ciclu de tratament trebuie amânată la pacienții cu leziuni deschise nevindicate ale țesuturilor moi de la nivelul gurii.

Este recomandată o examinare dentară cu prevenție stomatologică adecvată înainte de tratamentul cu Acid Ibandronic Sandoz la pacienții cu factori de risc asociați.

Următorii factori de risc trebuie luați în considerare la evaluarea riscului pacientului de a dezvolta osteonecroză de maxilar:

- Potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai mare pentru substanțele active cu potență mare), calea de administrare (risc mai mare pentru administrarea parenterală) și doza cumulativă a tratamentului administrat pentru inhibarea resorbției osoase
- Cancer, afecțiuni asociate (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții), fumat
- Tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului

- Igienă orală deficitară, afecțiuni periodontale, proteze care nu sunt fixate corespunzător, antecedente de boli dentare, proceduri dentare invazive de exemplu extracții dentare.

În timpul tratamentului cu Acid Ibandronic Sandoz, toți pacienții trebuie încurajați să mențină o bună igienă orală, să facă controale stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, de exemplu mobilitate dentară, durere sau inflamații, sau leziuni care nu se vindecă sau supurații. În timpul tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie realizate numai după o evaluare atentă și trebuie evitat ca acestea să aibă loc în apropierea perioadei de administrare a Acid Ibandronic Sandoz.

Planul de tratament al pacienților care dezvoltă osteonecroză de maxilar trebuie să fie elaborat în strânsă colaborare dintre medicul curant și un stomatolog sau medic specialist chirurgie buco-maxilo-facială cu experiență în tratamentul osteonecrozei de maxilar. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Acid Ibandronic Sandoz până la vindecarea afecțiunilor și ameliorarea factorilor de risc asociați acolo unde este posibil.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanterice și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale, de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi.

La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc-beneficiu individual.

În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Insuficiență renală

Datorită experienței clinice limitate, acidul ibandronic nu este recomandat la pacientele cu clearance al creatininei sub 30 ml/min (vezi pct. 5.2).

Acid Ibandronic Sandoz conține lactoză și sodiu

Acest medicament conține lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicamente-alimente

Biodisponibilitatea acidului ibandronic administrat oral este, în general, redusă în prezența alimentelor. În special produsele care conțin calciu, incluzând laptele, și alți cationi polivalenți (cum sunt aluminiu, magneziu, fier) pot să interfere cu absorbția acidului ibandronic, așa cum reiese din studiile efectuate la animale. Prin urmare, pacientele nu trebuie să mănânce pe durata nopții (cel puțin 6 ore) înainte de

administrarea acidului ibandronic și să continue repausul alimentar timp de 1 oră după administrarea acidului ibandronic (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat doar prin excreție renală și nu este supus metabolizării.

Suplimente care conțin calciu, antiacide și unele medicamente administrate pe cale orală care conțin cationi polivalenți

Este posibil ca suplimentele care conțin calciu, antiacidele și unele medicamente administrate pe cale orală care conțin cationi polivalenți (cum sunt aluminiu, magneziu, fier) să interfereze cu absorbția acidului ibandronic. Prin urmare, pacientele nu trebuie să utilizeze alte medicamente pe cale orală timp de cel puțin 6 ore înainte de administrarea acidului ibandronic și timp de 1 oră după administrarea acidului ibandronic.

Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și bisfosfonații sunt asociate cu iritație gastrointestinală, se recomandă precauție în timpul administrării concomitente (vezi pct. 4.4).

Blocanți H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni

Din totalul de peste 1500 pacienți înrolați în studiul BM 16549 de comparare a schemei terapeutice cu administrare lunară cu schema terapeutică cu administrare zilnică de acid ibandronic, 14% și 18% dintre pacienți au utilizat blocante ale receptorilor histaminergici (H₂) sau inhibitori ai pompei de protoni după unul, respectiv doi ani. Între aceste pacienți, incidența evenimentelor la nivelul tractului gastro-intestinal superior la pacientele tratate cu acid ibandronic 150 mg o dată pe lună a fost similară celei observate la pacientele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg zilnic.

La voluntarii sănătoși de sex masculin și la femei aflate în perioada postmenopauză, administrarea intravenoasă a ranitidinei a determinat creșterea cu aproximativ 20% a biodisponibilității acidului ibandronic, probabil ca rezultat al acidității gastrice scăzute. Totuși, deoarece această creștere se situează în variabilitatea normală a biodisponibilității acidului ibandronic, se consideră că nu este necesară ajustarea dozei, dacă Acid Ibandronic Sandoz este administrat concomitent cu antagoniști H₂ sau cu alte substanțe active care cresc pH-ul gastric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acid Ibandronic Sandoz este recomandat pentru utilizare numai la femeile aflate în perioada de postmenopauză și nu trebuie luat de femeile cu potențial fertil. Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la șobolani au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut.

Acid Ibandronic Sandoz nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă acidul ibandronic este excretat în laptele matern. Studiile efectuate la femeile de șobolan care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte, după administrarea intravenoasă.

Acid Ibandronic Sandoz nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la om. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrare pe cale orală, acidul ibandronic a scăzut fertilitatea. În studiile

efectuate la șobolani prin administrare pe cale intravenoasă, acidul ibandronic a scăzut fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

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

Pe baza profilului farmacodinamic și farmacocinetic și a reacțiilor adverse raportate, este de așteptat că acidul ibandronic nu are influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacție/șoc anafilactic, fracturi femurale atipice, osteonecroză de maxilar, iritație gastro-intestinală, inflamație oculară (vezi paragraful “Descrierea reacțiilor adverse selectate” și pct. 4.4). Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt artralgia și simptomele asemănătoare gripei. Aceste simptome se asociază, de obicei, cu prima doză, administrată pe o perioadă scurtă de timp, de intensitate ușoară până la moderată și se remit în urma continuării tratamentului, fără a necesita măsuri de remediere (vezi paragraful “Afecțiune asemănătoare gripei”).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În tabelul 1 este descrisă o prezentare completă a reacțiilor adverse cunoscute. Siguranța administrării acidului ibandronic 2,5 mg pe zi pe cale orală a fost evaluată la 1251 paciente tratate în 4 studii clinice controlate cu placebo; marea majoritate a pacienților au provenit dintr-un studiu pivot de tratament (MF 4411), desfășurat pe durata a trei ani.

Într-un studiu efectuat la femei cu osteoporoză aflate în perioada de postmenopauză, pe durata a doi ani (BM 16549), profilurile generale de siguranță ale administrării acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună și ale administrării acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au fost similare. Proporția generală a pacienților la care a apărut o reacție adversă a fost de 22,7% și 25,0% pentru acid ibandronic 150 mg o dată pe lună după un an și, respectiv, doi ani. În majoritatea cazurilor, reacțiile adverse nu au determinat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt enumerate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe și pe categoria de frecvență.

Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabel 1: Reacțiile adverse care apar la femeile aflate în post-menopauză tratate cu acid ibandronic 150 mg o dată pe lună sau cu acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în studiile de fază III BM 16549 și MF 4411 și din experiența de după punerea pe piață.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Exacerbarea astmului bronșic	Reacție de hipersensibilitate	Reacție/șoc anafilactic*†
Tulburări ale metabolismului și tulburări de		Hipocalcemie		

nutriție				
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli		
Tulburări oculare			Inflamație oculară*†	
Tulburări gastro-intestinale*	Esofagită, Gastrită, Boală de reflux gastro-esofagian, Dispepsie, Diaree, Dureri abdominale, Greață	Esofagită, incluzând ulcerații sau stricturi esofagiene și disfagie, Vărsături, Flatulență	Duodenită	
Tulburări cutanate și a țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie		Angioedem, Edem facial, Urticarie	Sindrom Steven-Johnson†, Eritem polimorf†, Dermatită buloasă†
Tulburări musculo scheletice și a țesutului conjunctiv	Artralgie, Mialgie, Durere musculo scheletică, Crampe musculare, Rigiditate musculo scheletică	Dureri de spate	Fracturi atipice subtrohanteriene și femurale diafizale†	Osteonecroză de maxilar*†, Osteonecroza canalului auditiv extern (reacție adversă a clasei bifosfonaților)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Simptome asemănătoare gripei*	Fatigabilitate		

*Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența de după punerea pe piață

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse gastro-intestinale

Pacientele cu antecedente de boală gastro-intestinală, inclusiv pacientele cu ulcer peptic fără sângerare recentă sau spitalizare și pacientele cu dispepsie sau reflux controlat medicamentos au fost incluse în studiul cu tratament administrat o dată pe lună. La aceste paciente nu au existat diferențe între incidența evenimentelor adverse în porțiunea superioară a tractului gastro-intestinal, apărute în cazul tratamentului cu 150 mg o dată pe lună comparativ cu cele apărute în cazul tratamentului cu 2,5 mg o dată pe zi.

Afecțiune asemănătoare gripei

Afecțiunea asemănătoare gripei include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierderea poftei de mâncare sau durere osoasă.

Osteonecroză de maxilar

Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar, în special la pacienții cu neoplasm tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, precum acid ibandronic (vezi punctul 4.4). Au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar în perioada de după punerea pe piață a acidului ibandronic.

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic, au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție/șoc anafilactic

La pacienții tratați cu acid ibandronic pe cale intravenoasă au fost raportate cazuri de reacție/șoc anafilactic, inclusiv reacții care au pus viața în pericol.

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 suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului cu acid ibandronic.

Cu toate acestea, pe baza informațiilor privind această clasă de substanțe, supradozajul pe cale orală poate determina reacții adverse la nivelul porțiunii superioare a tractului gastro-intestinal (cum sunt dureri gastrice, dispepsie, esofagită, gastrită sau ulcer) sau hipocalcemie. Pentru a lega acidul ibandronic, trebuie administrate lapte sau antiacide și orice reacție adversă trebuie tratată simptomatic. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie induse vărsăturile, iar pacientul trebuie să rămână în ortostatism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat cu potență mare, care aparține grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și care acționează selectiv asupra țesutului osos și inhibă specific activitatea osteoclastelor, fără a influența direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferează cu refacerea osteoclastelor. La femeile aflate în perioada de postmenopauză, administrarea de acid ibandronic duce la o creștere progresivă netă a masei de substanță osoasă și determină o incidență scăzută a fracturilor, prin reducerea ratei crescute a turnover-ului osos spre valorile din perioada de premenopauză.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea farmacodinamică a acidului ibandronic constă în inhibarea resorbției osoase. *In vivo*, acidul ibandronic previne distrugerea osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadelor,

administrarea de retinoizi, tumori sau extracte tumorale. La șobolanii tineri (creștere rapidă), resorbția osoasă endogenă este, de asemenea, inhibată, determinând o creștere normală a masei osoase comparativ cu animalele netratate.

Modelele animale confirmă faptul că acidul ibandronic este un inhibitor cu potență crescută al activității osteoclastice. La șobolanii în creștere nu s-a constatat o tulburare a mineralizării, chiar la doze mai mari de 5000 de ori decât doza necesară pentru tratamentul osteoporozei.

Atât administrarea zilnică cât și intermitentă (cu perioade lungi de pauză între administrări) de lungă durată la șobolani, câini și maimuțe a fost asociată cu formarea unui os nou cu calitate normală și cu rezistență mecanică menținută sau crescută, chiar la doze toxice. La om, eficacitatea administrării acidului ibandronic zilnic cât și intermitent, cu interval de pauză de 9-10 săptămâni, a fost confirmată într-un studiu clinic (MF 4411), în care acidul ibandronic și-a demonstrat eficacitatea împotriva fracturilor.

La modelele animale, acidul ibandronic a determinat modificări biochimice care indică inhibarea dependentă de doză a resorbției osoase, incluzând supresia markerilor biochimici urinari ai degradării colagenului osos [cum sunt deoxipiridinolina și N-telopeptidele cross-lincate ale colagenului de tip I (NTX)].

Într-un studiu de bioechivalență de fază 1 efectuat la 72 femei aflate în perioada de post-menopauză cărora li s-a administrat pe cale orală o doză de 150 mg la interval de 28 zile, până la un total de patru doze, inhibarea concentrației plasmatice a CTX după administrarea primei doze a fost observată cel mai devreme după 24 ore de la administrarea dozei (valoarea medie a inhibării 28%), cu o valoare medie a inhibării maxime (69%) observată 6 zile mai târziu. După administrarea celei de a treia și a patra doze, valoarea medie a inhibării maxime la 6 zile după administrarea dozei a fost 74% și a scăzut la 56% la 28 zile după administrarea celei de a patra doze. Ca urmare a întreruperii administrării, a apărut o diminuare a supresiei markerilor biochimici ai resorbției osoase.

Eficacitate și siguranță clinică

Pentru a identifica pacientele cu risc crescut de fracturi osteoporotice trebuie luați în considerare factorii de risc independenți, de exemplu valoarea mică a DMO, vârsta, existența unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turnover osos ridicat și greutatea corporală redusă.

Acid ibandronic 150 mg administrat o dată pe lună

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Administrarea acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace ca și administrarea acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în ceea ce privește creșterea DMO într-un studiu dublu orb, multicentric (BM 16549), desfășurat pe durata a doi ani la femei aflate în perioada post-menopauză cu osteoporoză (cu o valoare inițială a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cu scor T sub -2,5 DS). Aceasta a fost demonstrată atât în analiza primară după un an cât și în analiza de confirmare a criteriului primar după doi ani (Tabel 2).

Tabelul 2: Valoarea relativă medie a modificării DMO comparativ cu valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului după un an (analiză primară) și doi ani de tratament (pentru întreaga populație inclusă în protocol) în studiul BM 16549.

	Date obținute după un an în studiul BM 16549		Date obținute după doi ani în studiul BM 16549	
Valori relative medii ale modificării comparativ cu valorile inițiale % [95% ÎI]	Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N = 318)	Acid ibandronic 150 mg o dată pe lună (N = 320)	Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N = 294)	Acid ibandronic 150 mg o dată pe lună (N = 291)

DMO la nivelul coloanei lombare L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
DMO la nivelul întregului șold	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
DMO la nivelul colului femural	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
DMO la nivelul trohanterului	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

 n plus, administrarea acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună s-a dovedit a fi superioară administrării acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în ceea ce prive te creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, într-o analiză prospectivă planificată la un an, $p = 0,002$  i la doi ani, $p < 0,001$.

După un an (analiză primară), 91,3% ($p = 0,005$) dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună au prezentat o creștere a DMO mai mare sau egală cu valoarea inițială (paciente cu răspuns terapeutic evidențiat prin creșterea DMO), comparativ cu 84,0% dintre pacientele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi. După doi ani, 93,5% ($p = 0,004$) tratate cu acid ibandronic 150 mg o dată pe lună  i 86,4% dintre pacientele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au răspuns la tratament.

 n ceea ce prive te DMO la nivelul întregului șold, 90% ($p < 0,001$) dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună  i 76,7% dintre pacientele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat după un an creșteri ale valorii DMO la nivelul întregului șold mai mari decât sau egale cu valorile ini iale. După doi ani, 93,4% ($p < 0,001$) dintre pacientele tratate cu acid ibandronic 150 mg o dată pe lună  i 78,4% dintre pacientele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat creșteri ale valorii DMO la nivelul întregului șold mai mari sau egale cu valorile ini iale.

 n cazul aplicării unui criteriu mai strict, care asociază at t DMO de la nivelul coloanei vertebrale lombare c t  i cea de la nivelul întregului șold, 83,9% ($p < 0,001$) dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună  i 65,7% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat răspuns terapeutic după un an. După doi ani, 87,1% ($p < 0,001$)  i 70,5% dintre paciente au corespuns acestui criteriu în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună respectiv, 2,5 mg o dată pe zi.

Markerii biochimici ai turn-overului osos

Scăderi semnificative clinic ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale CTX s-au observat în toate momentele stabilite în care s-au făcut determinări, adică lunile 3, 6, 12  i 24. După un an (analiză primară) modificarea relativă mediană fa a de valoarea inițială a fost de -76% în cazul administrării de acid ibandronic 150 mg o dată pe lună  i -67% în cazul administrării acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi. După doi ani, modificarea mediană relativă fa a de valoarea inițială a fost de -68%  i -62% în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună, respectiv a 2,5 mg o dată pe zi.

După un an, 83,5% ($p = 0,006$) dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună  i 73,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat răspuns terapeutic (definit ca o scădere $>50\%$ fa a de valoarea inițială). După doi ani 78,7% ($p = 0,002$)  i 65,6% dintre paciente au prezentat răspuns terapeutic în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună respectiv, 2,5 mg o dată pe zi.

Pe baza rezultatelor studiului BM 16549, este de a teptat ca administrarea acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună să fie cel pu in la fel de eficace în prevenirea fracturilor ca  i administrarea de acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi.

Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi

În studiul clinic inițial, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, referitor la efectul asupra fracturilor, efectuat timp de 3 ani (MF 4411) s-a demonstrat o scădere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturi vertebrale evidențiate clinic, morfometric și radiografic (tabel 3). În acest studiu, acidul ibandronic a fost evaluat în cazul administrării în doze orale de 2,5 mg o dată pe zi și de 20 mg administrate intermitent, ca tratament experimental. Acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de consumul primului aliment sau a primei băuturi din ziua respectivă (perioada de repaus alimentar după administrare). Studiul a înrolat femei cu vârsta cuprinsă între 55 până la 80 ani, care erau de cel puțin 5 ani în perioada de post-menopauză, care au avut DMO la nivelul coloanei lombare între 2 și 5 DS sub valoarea medie din pre-menopauză (scor T) la cel puțin o vertebră (L1-L4) și care au avut una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Toate pacientele au utilizat zilnic câte 500 mg calciu și câte 400 UI vitamină D. Eficacitatea a fost evaluată la 2928 paciente. Acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic a determinat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței noilor fracturilor vertebrale. Această schemă terapeutică a redus incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate radiografic cu 62% ($p = 0,0001$) pe durata celor trei ani ai studiului. S-a observat o reducere a riscului relativ cu 61% ($p = 0,0006$) după 2 ani. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic după 1 an de tratament ($p = 0,056$). Efectul antifractură s-a menținut pe toată durata studiului. Nu s-a demonstrat nicio reducere a acestui efect de-a lungul timpului.

De asemenea, incidența fracturilor vertebrale evidente clinic a fost redusă semnificativ, cu 49% ($p = 0,011$). În plus, efectul puternic asupra fracturilor vertebrale s-a evidențiat prin reducerea semnificativă statistic a scăderii în înălțime, comparativ cu placebo ($p < 0,0001$).

Tabelul 3: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (ÎÎ% 95%)

	Placebo (N = 974)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N = 977)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		62 % (40,9; 75,1)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2;6,2)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		49 % (14,03; 69,49)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Efectul tratamentului cu acid ibandronic s-a evaluat ulterior într-o analiză a subpopulațiilor de paciente care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5. Riscul de fracturi vertebrale a fost mult redus, comparativ cu populația generală.

Tabelul 4: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (ÎÎ% 95%), la pacientele care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5

	Placebo (N = 587)	Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N = 575)
Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric		59 % (34,5; 74,3)
Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic		50 % (9,49; 71,91)
Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,61; 3,89)
Valoarea medie a variației DMO, raportată la valoarea inițială a acesteia, la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
Valoarea medie a variației DMO, raportată la valoarea inițială a acesteia, la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

În populația generală de pacienți din studiul MF 1411, nu s-a observat reducerea riscului fracturilor non-vertebrale, totuși administrarea zilnică de acid ibandronic pare a fi eficientă în subpopulația cu risc crescut (DMO col femural, scorT <-3,0), la care s-a observat o reducere a riscului de fractură de 69%.

Tratamentul zilnic cu doza de 2,5 mg a determinat creșterea progresivă a DMO la niveluri vertebrale și non-vertebrale ale scheletului.

Creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după trei ani de tratament a fost de 5,3% comparativ cu placebo și de 6,5% comparativ cu valoarea inițială. Comparativ cu valoarea inițială, creșterea DMO la nivelul întregului șold a fost de 2,8% la nivelul colului femural, de 3,4% la nivelul întregului șold și de 5,5% la nivelul trohanterului.

Markerii biochimici ai turnover-ului osos (cum ar fi CTX urinar și osteocalcina plasmatică) au evidențiat modelul așteptat de reducere până la valorile din pre-menopauză și o reducere maximă obținută în decursul unei perioade de 3-6 luni.

O reducere semnificativă clinic de 50% a markeriilor biochimici ai resorbției osoase s-a observat cel mai devreme la o lună după începerea tratamentului cu acid ibandronic 2,5 mg.

După întreruperea tratamentului, există o revenire la valorile patologice ale resorbției osoase crescute, anterioare tratamentului, asociate cu osteoporoza din perioada de postmenopauză.

Analiza histologică a biopsiei osoase după 2 și 3 ani de tratament la femeile aflate în perioada de postmenopauză a demonstrat că osul are calitate normală și nu a indicat niciun defect de mineralizare.

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2)

Nu există date disponibile referitoare la eficacitatea și siguranța acidului ibandronic la copii și adolescenți, deoarece nu au fost studiate la această grupă de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectele farmacologice principale ale acidului ibandronic la nivel osos nu sunt legate direct de concentrațiile plasmatice existente, așa cum s-a demonstrat în diferite studii la animale și la om.

Absorbție

După administrare orală, absorbția acidului ibandronic la nivelul tractului gastro-intestinal superior este rapidă, iar creșterea concentrațiilor plasmatică este proporțională cu doza administrată, până la doza orală de 50 mg; la doze mai mari de 50 mg s-au observat creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza. Concentrațiile plasmatică maxime s-au observat în decurs de 0,5 până la 2 ore (în medie 1 oră), în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, iar biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 0,6%. Valoarea absorbției este redusă când este administrat împreună cu alimente sau băuturi (altele decât apa). Biodisponibilitatea este scăzută cu aproximativ 90% dacă acidul ibandronic este administrat cu un mic dejun standard, comparativ cu biodisponibilitatea observată la pacientele care nu au ingerat alimente sau băuturi. Nu s-a evidențiat reducerea semnificativă a biodisponibilității în cazul în care acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de prima masă a zilei. Atât biodisponibilitatea, cât și creșterile DMO sunt reduse, dacă alimentele sau băuturile sunt ingerate la mai puțin de 60 minute după administrarea de acid ibandronic.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid la nivel osos sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l, iar proporția din doză care ajunge la nivel osos este estimată a fi 40-50% din doza aflată în circulația sistemică. La om, legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%-87% (determinată *in vitro*, la concentrații terapeutice) și, ca urmare, există un potențial mic de interacțiuni cu alte medicamente, determinate de deplasarea de la nivelul situsurilor de legare.

Metabolizare

Nu există nicio dovadă că acidul ibandronic este metabolizat la animale sau la om.

Eliminare

Fracția absorbită de acid ibandronic este eliminată din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50% la femeile aflate în perioada de post-menopauză), iar restul este eliminat nemodificat pe cale renală. Fracția neabsorbită de acid ibandronic este eliminată nemodificată în materiile fecale.

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparenti observați este larg, timpul de înjumătățire plasmatică terminal aparent este, în general, cuprins între 10-72 ore. Deoarece valorile calculate depind în mare măsură de durata studiului, doza utilizată și sensibilitatea metodei de dozare, este posibil ca valoarea reală a timpului de înjumătățire plasmatică terminal să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul celorlalți bifosfonați. Concentrațiile plasmatică inițiale scad rapid, atingând 10% din valoarea concentrațiilor maxime în decurs de 3 ore după administrare intravenoasă și de 8 ore după administrarea orală.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valori medii cuprinse în intervalul 84-160 ml/min. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase aflate în perioada de post-menopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența între clearance-ul total aparent și clearance-ul renal reflectă preluarea acidului ibandronic la nivel osos.

Calea de secreție nu include sistemele de transport cunoscute pentru acizi și baze, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă principalele izoenzime hepatice P450 la om și nu induce citocromul P450 la șobolani.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

Sex

Biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare la bărbați și la femei.

Rasă

Nu există dovezi ale niciunei diferențe interetnice clinic relevante între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există puține date disponibile privind pacienții de origine africană.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al acidului ibandronic la pacientele cu grade diferite de insuficiență renală este dependent în mod liniar de clearance-ul creatininei.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei egal cu sau mai mare de 30 ml/min) așa cum s-a demonstrat în studiul BM 16549, în cadrul căruia majoritatea pacientelor a avut insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min) la care s-a administrat zilnic o doză orală de 10 mg acid ibandronic, timp de 21 zile, au prezentat concentrații plasmatice de 2-3 ori mai mari comparativ cu pacientele cu funcție renală normală, iar clearance-ul total al acidului ibandronic a fost de 44 ml/min. După administrarea intravenoasă a 0,5 mg, clearance-ul total, renal și non-renal au scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la pacientele cu insuficiență renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilității asociate creșterii expunerii. Datorită experienței clinice limitate, acidul ibandronic nu este recomandat la pacientele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu s-au evaluat la pacientele aflate în stadii terminale ale bolii renale, tratate prin alte metode decât prin hemodializă. La aceste paciente, proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu se cunosc și, ca urmare, acidul ibandronic nu trebuie utilizat în astfel de cazuri.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date farmacocinetice pentru acidul ibandronic la pacientele cu insuficiență hepatică. Ficatul nu are rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, care nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare la nivel osos. Ca urmare, ajustarea dozei nu este necesară la pacientele cu insuficiență hepatică.

Vârșnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al unuia dintre parametrii farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală se reduce cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi paragraful insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.1)

Nu există date privind utilizarea acidului ibandronic la aceste grupe de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele toxice, de exemplu semne de leziuni renale, s-au observat la câini numai la expuneri considerate suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om, fapt care indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Mutagenitate/carcinogenitate

Nu s-a observat potențial carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat nicio dovadă a activității genetice a acidului ibandronic.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu a existat nicio dovadă a efectului toxic direct asupra fătului sau a efectului teratogen al acidului ibandronic la șobolanii și iepurii cărora li s-a administrat pe cale orală acid ibandronic și nu au existat reacții adverse asupra dezvoltării la generația F1 la șobolani, la o expunere de cel puțin 35 de ori mai mare decât expunerea la om. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi și mai mari. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade

numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg și zi și la femele la doze de 1,2 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, reacțiile adverse ale acidului ibandronic au fost cele observate la clasa bifosfonaților. Acestea includ o scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie) și o creștere a malformațiilor viscerale (sindromul ureter renal pelvin).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Povidonă K 30
Celuloză microcristalină 102
Amidon de porumb pregelatinizat 1500
Crospovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Dibehenat de glicerol

Film

Opadry OY-LS-28908 (White II) constând în:
Hipromeloză 3cP
Hipromeloză 50cP
Hipromeloză 15cP
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de 150 mg Acid Ibandronic Sandoz sunt disponibile în blistere din PA-Al-PVC/Al, care conțin 1, 3 sau 6 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni, Nr. 7A, 540472 Târgu Mureș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10794/2018/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023