

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Acid ibandronic Stada 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 162,77 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "I9BE" pe una dintre fețe și cu "150" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele aflate la postmenopauză, cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1). A fost demonstrată reducerea riscului de fracturi; 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.

Acidul ibandronic trebuie administrat dimineața, în condiții de repaus alimentar (la cel puțin 6 ore de la ultima masă) și cu 1 oră înainte de primul consum de alimente sau băuturi (altă decât apa plată) din ziua respectivă (vezi pct. 4.5) sau înainte de utilizarea oricărui alt medicament sau a suplimentelor nutritive (incluzând calciu) cu administrare orală.

În cazul omiterii unei doze, pacientele trebuie instruite să utilizeze un comprimat de acid ibandronic 150 mg dimineața după ce și-au amintit, cu excepția cazului în care au rămas mai puțin de 7 zile până la momentul administrării următoarei doze. Pacientele trebuie să revină la administrarea dozei o dată pe lună la data programată anterior.

Dacă administrarea următoarei doze este programată în mai puțin de 7 zile, pacientele trebuie să aștepte până la acel moment și să continue apoi administrarea 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 vitamina D dacă aportul alimentar este inadecvat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Acidul ibandronic nu este recomandat la pacientele cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, din cauza experienței clinice limitate (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstnici (>65 ani)

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

Copii și adolescenți

Nu există indicație relevantă de utilizare a acidului ibandronic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și nu a fost studiată utilizarea acidului ibandronic la acest grup de pacienți (vezi pct.5.1 și pct 5.2).

Mod de administrare

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 apa cu o concentrație ridicată de calciu. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații ridicate de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale

pacientele nu trebuie să stea în clinostatism timp de 1 oră după administrarea acidului ibandronic.

- apa este singura băutură cu care trebuie administrat acidul ibandronic.
- pacientele nu trebuie să mestece sau să sugă comprimatul, din cauza posibilității de apariție a ulcerărilor orofaringiene.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți listați la pct 6.1.
- hipocalcemie (vezi pct 4.4)
- 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 a începe tratamentul cu acid ibandronic. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace. La toate pacientele este important aportul adecvat de calciu și vitamina D.

Iritație gastrointestinală

Administrarea orală de bifosfonați poate cauza iritația locală a mucoasei porțiunii superioare a tractului gastrointestinal. Din cauza acestor posibile efecte iritante și a potențialului de agravare a afecțiunii subiacente, trebuie luate măsuri de precauție atunci când acidul ibandronic este administrat la pacienți cu tulburări active la nivelul tractului gastrointestinal superior (de exemplu esofag Barrett diagnosticat, disfagie, alte afecțiuni esofagiene, gastrită, duodenită sau ulcere).

La pacienții tratați cu bifosfonați pe cale orală au fost raportate reacții adverse precum esofagită, ulcere esofagiene și eroziuni esofagiene, în unele cazuri severe și necesitând spitalizare, rar însoțite de sângerare sau urmate de strictură sau perforație esofagiană. Riscul de reacții adverse esofagiene severe pare să fie mai mare la pacienții care nu respectă instrucțiunile de administrare și/sau care continuă tratamentul cu bifosfonați pe cale orală, după apariția simptomelor sugestive de iritație esofagiană. Pacienții trebuie să acorde o atenție specială și să poată să urmeze instrucțiunile de administrare (vezi pct. 4.2).

Medicii trebuie să fie atenți la semne sau simptome care semnaleză o posibilă reacție esofagiană și pacienții trebuie instruiți să întrerupă administrarea de acid ibandronic și să solicite asistență medicală 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, la administrarea pe cale orală de bifosfonați au existat rapoartări după punerea pe piață de ulcere gastrice și duodenale, unele severe și cu complicații.

Deoarece atât antiinflamatoarele nesteroidiene cât și bisfosfonații sunt asociate cu iritație gastrointestinală, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar (OM) a fost raportată foarte rar în perioada ulterioară punerii pe piață la pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic pentru osteoporoză (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu leziuni ale țesuturilor moi de la nivelul cavității bucale deschise, nevindecate, inițierea tratamentului sau introducerea unui nou tratament trebuie amânată.

La pacienții cu factori de risc concomitenți, se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu acid ibandronic

Trebuie avuți în vedere următorii factori de risc în cazul evaluării riscului de apariție a OM, pentru fiecare pacient:

- potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (un risc mai mare în cazul substanțelor cu potență ridicată), calea de administrare (un risc mai mare în cazul administrării parenterale) și doza administrată cumulată de medicament care inhibă resorbția osoasă.
- neoplasm, condiții de comorbiditate (de exemplu, anemie, coagulopatii, infecție), fumat.
- terapii concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori ai angiogenezei, radioterapie la nivelul capului și gâtului.
- igienă orală necorespunzătoare, boală periodontală, proteze dentare montate necorespunzător, antecedente de afecțiuni la nivelul dinților, proceduri stomatologice invazive, precum extracțiile dentare.

Toți pacienții trebuie sfătuiți să aibă o bună igienă orală, să efectueze examinări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome la nivelul cavității bucale, cum sunt mobilitate dentară, durere sau inflamație sau ulceratii care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu acid ibandronic. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă examinare și trebuie evitate în perioada proximală tratamentului cu acid ibandronic

Schema de tratament pentru pacienții care dezvoltă OM trebuie stabilită prin strânsă colaborare a medicului curant, medicului dentist sau specialistului în chirurgie orală cu experiență în OM. Trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu acid ibandronic, până când afecțiunea se remite și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil

Osteonecroză de canal auditiv extern

Osteonecroza de canal auditiv extern a fost raportată în cazul bifosfonaților în special în asociere cu tratamentul de lungă durată. Factorii de risc posibili ai osteonecrozei de canal auditiv extern includ administrarea steroizilor și chinioterapia și/sau factori locali de risc cum ar fi infecțiile și traumatismele. Posibilitatea osteonecrozei de canal auditiv extern ar trebui luată în considerare la pacienții cărora li s-a administrat bifosfonați și care prezintă simptome la nivelul urechii inclusiv infecție cronică a urechii

Fracturi atipice de femur

Au fost raportate fracturi femurale atipice, subtrohanteriene și diafizale, asociate cu tratamentul cu bifosfonați, în special la pacienții tratați pe termen lung pentru osteoporoza. Aceste fracturi cu traiect transvers sau oblic scurt pot apărea oriunde pe lungimea femurului, de la zona aflată chiar sub micul trohanter până la cea de deasupra procesului supracondilian. Aceste fracturi apar ca urmare a unei traume minime sau chiar în lipsa oricărei traume și unii pacienți resimt dureri la nivelul coapsei sau zonei inghinală, asociate cu caracteristici imagistice de fractura de stress, cu săptămâni sau luni de zile înainte de a se putea constata o fractura femurală completă. Fracturile sunt adeseori bilaterale ; de aceea, trebuie examinat femurul controlateral la pacienții tratați cu bifosfonați care au în antecedente o fractură de diafiză femurală. De asemenea, a fost raportată vindecarea deficitară a acestor fracturi. Trebuie luată în calcul întreruperea tratamentului cu bifosfonați la pacienții la care se suspectează existența unei fracturi de femur atipice în vederea evaluării pacientului, prin stabilirea unui raport individualizat dintre riscuri și beneficii.

În cursul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere apărută la nivelul coapsei, șoldului sau zonei inghinale și orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru detectarea fracturilor incomplete de femur.

Insuficiență renală

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

Excipienți

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală 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 medicament-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, fer), pot să interfere cu absorbția acidului ibandronic, așa cum reiese din studiile efectuate la animale. Prin urmare, pacientele nu trebuie să consume alimente 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 s-a demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

Suplimentele alimentare care conțin calciu, antiacidele 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 (precum aluminiu, magneziu, fer) să interfere cu absorbția acidului

ibandronic. Ca 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, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și bifosfonații sunt asociate cu iritația gastro-intestinală, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție (vezi pct 4.4).

Blocante ale receptorilor H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni

Din totalul a peste 1500 paciente înrolate în studiul BM 16549 de comparare a schemei terapeutice cu administrare lunară a acidului ibandronic cu schema terapeutică cu administrare zilnică, 14% și respectiv 18% dintre paciente au utilizat blocante ale receptorilor histaminergici (H₂) sau inhibitori ai pompei de protoni după unul și, respectiv doi ani. În rândul acestor paciente, incidența evenimentelor la nivelul tractului gastrointestinal superior la pacientele tratate cu acid ibandronic 150 mg o dată pe lună a fost similară cu cea observată la pacientele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg pe zi.

La voluntarii sănătoși de sex masculin și la femeile aflate în postmenopauză, administrarea intravenoasă a ranitidinei a determinat o creștere de aproximativ 20% a biodisponibilității acidului ibandronic, probabil ca urmare a acidității gastrice scăzute. Cu toate acestea, deoarece această creștere se situează în variabilitatea normală a biodisponibilității acidului ibandronic, se consideră că nu este necesară ajustarea dozei atunci când acidul ibandronic este administrat în asociere cu antagoniști H₂ sau cu alte substanțe active care cresc pH-ul gastric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Acidul ibandronic este indicat pentru utilizare doar la femeile aflate în postmenopauză și nu trebuie utilizat de cele aflate în perioada fertilă.

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la șobolani au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut. Acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Acidul ibandronic nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la om. În studiile privind funcția de reproducere la șobolani, acidul ibandronic administrat pe cale orală a scăzut fertilitatea. În studiile la șobolani, acidul ibandronic a scăzut fertilitatea când s-a administrat în doze zilnice mari pe cale intravenoasă (vezi pct. 5.3).

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

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca Acid ibandronic Stada să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacții anafilactice / șoc, fracturi atipice ale femurului,

osteonecroză de maxilar, iritație gastro-intestinală, inflamație oculară (vezi punctul "Descrierea reacțiilor adverse selectate" și pct 4.4). Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt artralgiile și simptome asemănătoare gripei. Aceste simptome, asociate mai ales primei doze, sunt în general de scurtă durată, de intensitate ușoară sau moderată și se remit de obicei pe parcurs, în condiții de continuare a tratamentului, fără a necesita măsuri terapeutice. (vă rugăm să consultați paragraful "Afecțiuni asemănătoare gripei").

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentată o listă completă a reacțiilor adverse cunoscute.

Siguranța administrării acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 pacienți tratați în 4 studii clinice controlate placebo, marea majoritate dintre pacienți provenind dintr-un studiu pivot de evaluare a tratamentului fracturilor, desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411). În cadrul studiului pivot de evaluare a tratamentului (MF 4411), procentul total de pacienți care a manifestat o reacție adversă, adică un eveniment advers cu relație posibilă sau probabilă cu medicația din studiu, a fost de 19,8% pentru acidul ibandronic și 17,9% pentru placebo.

Într-un studiu desfășurat pe durata a doi ani (BM 16549) efectuat la femei cu osteoporoză aflate în postmenopauză, profilurile generale de siguranță ale acidului ibandronic 150 mg administrat o dată pe lună și ale acidului ibandronic 2,5 mg administrat o dată pe zi au fost similare. Procentul total de pacienți la care a apărut o reacție adversă a fost de 22,7% după un an și de 25,0% după 2 ani pentru acidul ibandronic 150 mg administrat o dată pe lună și de 21,5% după un an și de 22,5% după 2 ani pentru acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic. În majoritatea cazurilor, reacțiile adverse nu au determinat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse care au apărut la femei aflate în postmenopauză la care s-a administrat acidul ibandronic 150 mg o dată pe lună sau acidul ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în studiile de fază III BM 16549 și MF 4411 și în cadrul experienței de după punerea pe piață.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Exacerbare a astmului bronșic	Reacție de hipersensibilitate	Reacție / șoc anafilactic * †
Tulburări ale Sistemului nervos	Cefalee	Amețeli		
Tulburări oculare			Inflamație oculară*+	
Tulburări gastro-intestinale*	Esofagită, Gastrită, Boală de reflux gastro-esofagian,	Esofagită Incluzând ulcerații sau stricturi	Duodenită	

	Dispepsie, Diaree, Dureri abdominale, Greață	esofagiene si disfagie, Vărsături, Flatulență		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecie cutanată tranzitorie		Angioedem, Edem facial, Urticarie	Sindrom Stevens- Johnson†, eritem polimorf†, dermatită buloasă
Tulburări musculo scheletice si ale țesutului conjunctiv	Artralgie, Mialgie, Durere musculo scheletică, Crampe musculare, Rigiditate musculo scheletică	Dureri de spate	Fracturi atipice subtrohanteriene și diafizale+	Osteonecroză de maxilar*+ Osteonecroză de canal auditiv extern (reacții adverse clasa bifosonați)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Boală asemănătoare gripei*	Fatigabilitate		

**

Vezi informațiile suplimentare de mai jos

+Identificat în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții adverse gastro-intestinale

Pacientele cu antecedente de boală gastro-intestinală, incluzând pacientele cu ulcer peptic fără sângerare recentă sau spitalizare și pacientele cu dispepsie sau reflux gastroesofagian controlate medicamentos, au fost incluse în studiul cu tratament administrat o dată pe lună. La aceste paciente nu au existat diferențe între incidențele evenimentelor adverse la nivelul tractului gastro-intestinal superior apărute în cazul schemei de tratament cu doze de 150 mg administrate o dată pe lună și cele apărute în cazul schemei de tratament cu doze de 2,5 mg administrate o dată pe zi.

Boală asemănătoare gripei

În cazul administrării acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună s-au raportat simptome asemănătoare gripei, tranzitorii, asociate mai ales administrării primei doze. În general, astfel de simptome au fost de scurtă durată, de intensitate ușoară sau moderată și s-au remis pe parcursul tratamentului, fără a necesita măsuri terapeutice. Afecțiunea asemănătoare gripei include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierderea apetitului alimentar sau dureri osoase.

Osteonecroză de maxilar

Cazuri de osteonecroză de maxilar au fost raportate, în special la pacienții cu neoplasm tratați cu medicamente care inhibă resorbția osoasă, cum este acidul ibandronic (vezi pct. 4.4.). În perioada ulterioară punerii pe piață a acidului ibandronic au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar

Inflamație oculară

Au fost raportate reacții cauzate de inflamația oculară, cum sunt uveită, episclerită și sclerită, asociate cu tratamentul cu acid ibandronic. În unele cazuri, aceste reacții nu au dispărut decât după întreruperea tratamentului cu acid ibandronic.

Reacție / șoc anafilactic

Cazurile de reacție / șoc anafilactic, inclusiv evenimente fatale, au fost raportate la pacienții tratați cu acid ibandronic intravenos.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu acid ibandronic. Cu toate acestea, pe baza informațiilor privind această clasă terapeutică, supradozajul ca urmare a administrării orale poate determina reacții adverse la nivelul tractului gastrointestinal superior (precum 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 pacienta trebuie să rămână în ortostatism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosonați, codul ATC: M05BA06.

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat foarte puternic aparținând grupului de compuși bifosonați care conțin azot și care acționează selectiv asupra țesutului osos, inhibând specific activitatea osteoclastelor, fără a afecta direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferează cu refacerea osteoclastelor. La femeile aflate la postmenopauză, administrarea de acid ibandronic determină creșteri progresive nete ale masei osoase și o incidență scăzută a fracturilor prin reducerea turn-over-ului osos crescut până la valori aproximative cu cele din 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 (în perioada de 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 foarte puternic al activității osteoclastice. La șobolanii în creștere nu s-a evidențiat o tulburare a mineralizării, chiar la doze de 5000 ori mai mari decât doza necesară pentru tratamentul osteoporozei.

Atât administrarea zilnică cât și cea 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 zilnice cât și a celei intermitente cu un interval de 9-10 săptămâni între administrările de acid ibandronic a fost confirmată într-un studiu clinic (MF 4411), în care acidul ibandronic și-a demonstrat eficacitatea în prevenția fracturilor.

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

Într-un studiu de bioechivalență de fază I efectuat la 72 femei aflate la postmenopauză 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, reducerea concentrației plasmatice a CTX după utilizarea primei doze a fost observată cel mai devreme după 24 ore de la administrarea dozei (valoarea mediană a inhibării 28%), cu o valoare mediană a inhibării maxime (69%) observată 6 zile mai târziu. După administrarea celei de a treia și a patra doze, valoarea mediană a inhibării maxime la 6 zile după administrarea dozei a fost de 74% și a scăzut la o valoare mediană a inhibării de 56%, observată 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 clinică

Factorii de risc independenți, de exemplu DMO scăzută, vârsta, existența unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turn-over osos crescut și indice de masă corporală scăzut, trebuie luați în considerare pentru a identifica femeile cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

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 zilnic în ceea ce privește creșterea DMO într-un studiu cu durata de 2 ani, dublu orb, multicentric (BM 16549), efectuat la femei cu osteoporoză (cu o valoare inițială a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cu scor T sub $-2,5$ DS) aflate la postmenopauză. Acest lucru a fost demonstrat atât în analiza primară la un an, cât și în analiza de confirmare a criteriului final de evaluare la doi ani (Tabelul 3).

Tabelul 2: Modificarea relativă medie a 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 toată populația inclusă în protocol) în studiul BM 16549.

Valori relative medii ale modificării față de valorile inițiale % [IÎ 95%]	Date obținute după un an în studiul BM 16549		Date obținute după doi ani în studiul BM 16549	
	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 vertebrale 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]

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

La 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 la nivelul coloanei vertebrale lombare mai mare sau egală cu valoarea inițială (paciente cu răspuns terapeutic evidențiat prin creșterea DMO), comparativ cu 84,0% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg zilnic. La doi ani, 93,5% ($p=0,004$) și 86,4% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună sau, respectiv acid ibandronic 2,5 mg zilnic au răspuns la tratament.

În ceea ce privește DMO la nivelul întregului șold, 90% ($p < 0,001$) dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună și 76,7% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg zilnic au prezentat la un an creșteri ale DMO la nivelul întregului șold mai mari decât sau egale cu valorile inițiale. La doi ani, 93,4% ($p < 0,001$) dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună și 78,4% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg zilnic au prezentat creșteri ale valorii DMO la nivelul întregului șold mai mari decât sau egale cu valorile inițiale.

În cazul aplicării unui criteriu mai strict, care asociază DMO atât la nivelul coloanei vertebrale lombare cât și la nivelul întregului șold, 83,9% ($p < 0,001$) și 65,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună sau, respectiv acid ibandronic 2,5 mg zilnic au prezentat răspuns terapeutic la un an. La doi ani, 87,1% ($p < 0,001$) și 70,5% dintre paciente au întrunit acest criteriu în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună și, respectiv 2,5 mg zilnic.

Markerii biochimici ai turn-over-ului osos

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

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

Pe baza rezultatelor studiului BM 16549, este de așteptat ca administrarea acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună să fie cel puțin la fel de eficace în prevenirea fracturilor ca și administrarea de acid ibandronic 2,5 mg zilnic.

Acid ibandronic 2,5 mg zilnic

În studiul clinic inițial, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 3 ani, referitor la efectul asupra fracturilor (MF 4411), s-a demonstrat o scădere statistic semnificativă și clinic relevantă a incidenței fracturilor vertebrale nou apărute evidențiate clinic, morfometric și radiografic (Tabelul 4). În acest studiu, acidul ibandronic a fost evaluat în cazul administrării în doze orale de 2,5 mg zilnic 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 inclus femei cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, care erau de cel puțin 5 ani în perioada de postmenopauză, care au avut valori ale DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare între 2 și 5 DS sub valoarea medie din premenopauză (scor T) la cel puțin o vertebră [L1-L4] și care au prezentat una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Toate pacientele au utilizat zilnic calciu 500 mg și vitamina D 400 UI. Eficacitatea a fost evaluată la 2928 paciente. Acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic a demonstrat o reducere statistic semnificativă și clinic relevantă a incidenței fracturilor vertebrale nou apărute. Această schemă terapeutică a redus incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate radiografic cu 62% ($p=0,0001$) pe durata celor trei ani de studiu. 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 evidențiate 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 (%
Î 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 modificării DMO față de valoarea inițială 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 modificării DMO față de valoarea inițială 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 a fost 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 (%
Î 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 Fracturi vertebrale noi, 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% (1,89, 5,24)
Valoarea medie a modificării DMO față de valoarea inițială 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 modificării DMO față de valoarea inițială 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 a studiului MF 1411, nu s-a observat nicio reducere a riscului de fracturi non-vertebrale; cu toate acestea, administrarea zilnică de acid ibandronic pare a fi eficace în subpopulația cu risc crescut (scor T al DMO la nivelul colului femural < -3,0), la care s-a observat o reducere de 69% a riscului de fractură.

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 șoldului 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 turn-over-ului osos (cum sunt CTX urinar și osteocalcina plasmatică) au evidențiat modelul așteptat de reducere până la valorile din premenopauză și o reducere maximă obținută în decursul unei perioade de 3-6 luni.

O reducere semnificativă clinic, de 50% a markerilor 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, se produce o revenire la valorile patologice ale ratelor de resorbție osoasă crescute, anterioare tratamentului, asociate cu osteoporoza din perioada de postmenopauză.

Analiza histologică a biopsiilor osoase după 2 și 3 ani de tratament la femeile aflate la 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)

Acidul ibandronic nu a fost studiat la copii și adolescenți, prin urmare nu există date privind siguranța și eficacitatea la această categorie de pacienți.

5.2 Proprietati 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 efectuate la animale și om.

Absorbție

După administrare orală, absorbția acidului ibandronic la nivelul tractului gastrointestinal superior este rapidă, iar creșterea concentrațiilor plasmatice este proporțională cu doza administrată oral până la doza de 50 mg, cu creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza observate în cazul utilizării de doze mai mari de 50 mg. Concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse în decurs de 0,5 până la 2 ore (valoare mediană 1 oră), în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, iar biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 0,6%. Gradul absorbției este redus când acidul ibandronic 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 consumat 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 atunci când 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 și 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 plasmatice 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 om.

Eliminare

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

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparenti observați este larg, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare 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 prin eliminare să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul altor bifosonați. Concentrațiile plasmatice inițiale scad rapid, atingând 10% din valorile maxime în decurs de 3 ore după administrarea intravenoasă și, respectiv 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 la postmenopauză) 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 de către os.

Mecanismul secreției renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau baze, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

Sex

Biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare la bărbați și 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 aparținând rasei negre.

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 (Cl_{cr} mai mare sau egal cu 30 ml/min) așa cum s-a demonstrat în studiul BM 16549 în care majoritatea pacientelor a avut insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacientele cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} 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 plasmatiche 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 unei doze de 0,5 mg, clearance-urile 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. Din cauza experienței clinice limitate, acidul ibandronic nu este recomandat la pacientele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Profilul farmacocinetic al acidului ibandronic nu a fost evaluat la pacientele cu boală renală în stadiu terminal tratate prin alte metode decât prin hemodializă. La aceste paciente, nu se cunoaște profilul farmacocinetic al acidului ibandronic și, ca urmare, acidul ibandronic nu trebuie utilizat în astfel de cazuri.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date privind farmacocinetica acidului 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 niciunui dintre parametrii farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală se reduce cu vârsta, aceasta este singurul factor de luat în considerare (vezi paragraful referitor la insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 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, au fost observate 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 privind genotoxicitatea 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 efecte adverse asupra dezvoltării la generația F1 la șobolani, la o expunere de cel puțin 35 ori mai mare decât expunerea la om. Reacțiile adverse la acid ibandronic în studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan au fost cele observate pentru clasa bifosfonaților. Acestea includ scăderea numărului de locuri de implantare, interferența cu parturiția naturală (distocie) și creșterea frecvenței malformațiilor viscerale (sindromul de joncțiune pieloureterală).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Crospovidonă tip A
Celuloză microcristalină PH 102
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearil fumarat de sodiu

Film

Alcool polivinilic
Macrogol 3350
Talc
Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al: 2 ani
Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al: 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 1, 3, 6, 9 sau 12 comprimate filmate.

Cutii cu blistere din PVC-PVdC/Al care conțin 1, 3, 6, 9 sau 12 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Eliminarea medicamentelor în mediul înconjurător trebuie redusă la minimum.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7494/2015/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației -Martie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2020