

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OSSICA 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 150 mg (sub formă de ibandronat sodic monohidrat 168,81 mg).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 294,69 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, ovale, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „M24” pe una dintre fețe, cealaltă față fiind nemarcată.

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 Ossica 150 mg, o dată pe lună. Este de preferat să se administreze comprimatul la aceeași dată în fiecare lună.

Ossica 150 mg comprimate filmate 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 utilizarea oricărui alt medicament administrat oral sau a suplimentelor (incluzând calciu).

În cazul omiterii unei doze, pacientele trebuie instruite să ia un comprimat Ossica 150 mg 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 următoarei doze 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).

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării acidului ibandronic, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală

Ossica nu este recomandat la paciențele cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/min, din cauza experienței clinice limitate (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

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

Paciente cu insuficiență hepatică

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

Vârșnice (>65 ani)

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

Copii și adolescenți

Ossica nu prezintă utilizare relevantă la copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și nu a fost studiată 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.
- Paciențele nu trebuie să stea în clinostatism timp de 1 oră după administrarea Ossica.
- Apa este singura băutură cu care trebuie administrată Ossica.
- Paciențele nu trebuie să mestece sau să sugă comprimatul, din cauza posibilității de apariție a unei ulceratii orofaringiene.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipocalcemie

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe terapia cu Ossica. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace. La toate paciențele, este important aportul adecvat de calciu și vitamina D.

Iritație gastro-intestinală

Administrarea orală de bifosfonați poate determina iritația locală a mucoasei tractului gastro-intestinal superior. Din cauza acestor efecte posibil iritante și a potențialului de agravare a bolii preexistente, este necesară prudență atunci când acidul ibandronic este administrat la paciențele cu tulburări active

la nivelul tractului gastro-intestinal superior (de exemplu, cunoscutul esofag Barrett, disfagie, alte afecțiuni esofagiene, gastrită, duodenită sau ulcere).

La paciențele tratate cu bifosfonați pe cale orală, au fost raportate reacții adverse cum sunt esofagită, ulcere esofagiene și eroziuni esofagiene, în unele cazuri severe și necesitând spitalizare, rareori însoțite de sângerare sau urmate de strictură esofagiană sau perforație. Riscul de evenimente adverse esofagiene severe pare să fie mai mare la paciențele care nu respectă instrucțiunile de administrare și/sau care continuă să utilizeze bifosfonați pe cale orală după apariția simptomelor sugestive pentru iritația esofagiană. Paciențele trebuie să acorde o atenție deosebită și să fie capabile să respecte instrucțiunile de administrare (vezi pct. 4.2).

Medicii trebuie să fie atenți la orice semne sau simptome care indică o posibilă reacție esofagiană și paciențele trebuie instruite să întrerupă administrarea Ossica și să solicite asistență medicală în cazul în care dezvoltă disfagie, odinofagie, durere retrosternală sau pirozis nou apărut sau agravare a 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 bisfosfonații sunt asociate cu iritația gastro-intestinală, 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 paciențele cărora li s-a administrat acid ibandronic pentru indicația de osteoporoză (vezi pct. 4.8).

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

Se recomandă efectuarea unei examinări stomatologice adecvate cu rol preventiv și o evaluare a raportului beneficiu-risc înainte de începerea tratamentului cu Ossica la paciențele cu factori de risc concomitenți.

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

- 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;
- Tratamente 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.

Toate paciențele trebuie sfătuite 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 ulcerații care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu Ossica. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă examinare și trebuie evitate în perioada proximă tratamentului cu Ossica.

Schema de tratament pentru paciențele 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 Ossica, până când afecțiunea se remite și factorii care contribuie la aceasta sunt atenuați, unde este posibil.

Osteonecroză a canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factorii de risc locali, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene 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 de 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 controlateral. 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.

Insuficiența renală

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

Excipienți

Acest medicament conține lactoză monohidrat 294,69 mg per comprimat filmat.

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază 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. Îndeosebi produsele care conțin calciu, incluzând laptele și alți cationi polivalenți (cum sunt aluminiu, magneziu, fier), pot să interfereze cu absorbția Ossica, așa cum reiese din studiile efectuate la animale. Din acest motiv, pacientele nu trebuie să mănânce pe durata nopții (cel puțin 6 ore) înainte de administrarea Ossica și să continue repausul alimentar timp de 1 oră după administrarea de Ossica (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 numai prin excreție renală și nu este supus metabolizării.

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 (cum ar fi aluminiu, magneziu, fier) să interfereze cu absorbția

Ossica. De aceea, pacientele nu trebuie să utilizeze alte medicamente pe cale orală timp de cel puțin 6 ore înainte de administrarea Ossica și timp de 1 oră după administrarea Ossica.

Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece atât acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cât și bifosfonații sunt asociați cu iritația gastro-intestinală, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente (vezi pct. 4.4).

Blocante ale receptorilor H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni

Din totalul de peste 1500 pacienți înrolați în studiul BM 16549 de comparare a regimului de administrare lunară cu cel al administrării zilnice de acid ibandronic, 14% și 18% dintre pacienți au utilizat blocante ale receptorilor histaminergici (H₂) sau inhibitori ai pompei de protoni după unul și, respectiv, doi ani. În rândul acestor pacienți, incidența evenimentelor la nivelul tractului gastro-intestinal superior la pacienții tratați cu acid ibandronic 150 mg comprimate filmate o dată pe lună a fost similară celei observate la pacienții tratați cu acid ibandronic 2,5 mg pe zi.

La voluntarii sănătoși de sex masculin și la femei în perioada postmenopauză, administrarea intravenoasă a ranitidinei a determinat o creștere de aproximativ 20% a biodisponibilității acidului ibandronic, probabil din cauza 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, dacă Ossica este administrat concomitent cu antagoniști H₂ sau cu alte substanțe active care determină creșterea pH-ului gastric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ossica este utilizat doar la femei aflate în postmenopauză și nu trebuie utilizat de către femeile aflate în perioada fertilă.

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.

Ossica nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă acidul ibandronic se excrează în laptele uman. Studiile la femelele de șobolani care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte, după administrarea intravenoasă.

Ossica nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca ibandronatul 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

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/șocul anafilactic, fracturile atipice de femur, osteonecroza de maxilar, iritații gastro-intestinale, inflamații oculare (vezi paragraful „Descrierea reacțiilor adverse selectate” și pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost artralgia și simptomele 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”).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 1 este prezentat un rezumat al reacțiilor adverse. Siguranța administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 paciente tratate în 4 studii clinice controlate cu placebo; marea majoritate dintre paciente au provenit dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411).

Într-un studiu efectuat la femei cu osteoporoză aflate în 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 pacientelor la care a apărut o reacție adversă a fost de 22,7% și 25,0% pentru acidul ibandronic 150 mg o dată pe lună, după un an și, respectiv, doi ani. Majoritatea cazurilor nu au determinat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt enumerate 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care 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 la medicament care au apărut la femei aflate în postmenopauză care au primit acid ibandronic 150 mg o dată pe lună sau acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în studiile de fază III BM 16549 și MF 4411 și în experiența de după punerea pe piață.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Exacerbare a astmului bronșic	Reacții de hipersensibilitate	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeli		
Tulburări oculare			Inflamație oculară*†	
Tulburări gastro-intestinale*	Esofagită, gastrită, boală de reflux gastro-esofagian, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață	Esofagită, inclusiv ulcerații sau stricturi esofagiene și disfagie, vărsături, flatulență	Duodenită	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupecție cutanată tranzitorie		Angioedem, edem facial, urticarie	Sindrom Stevens-Johnson†, Eritem polimorf†, Dermatită buloasă†

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, crampe musculare, rigiditate musculo-scheletică	Dorsalgie	Fracturi subtrohanteriene și de diafiză femurală atipice†	Osteonecroză de maxilar*†, Osteonecroză a canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Afecțiuni 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 gastro-esofagian controlat medicamentos, au fost incluse în studiul cu tratament administrat o dată pe lună. La aceste paciente, nu au existat diferențe între incidențele evenimentelor adverse în porțiunea superioară a tractului gastro-intestinal apărute în cazul regimului de tratament cu 150 mg o dată pe lună, comparativ cu cele apărute în cazul regimului de tratament cu 2,5 mg o dată pe zi.

Afecțiuni 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

Cazuri de osteonecroză de maxilar au fost raportate, în special la pacientele cu neoplasm tratate 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

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 anafilactică/șoc anafilactic

La pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

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 <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 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 cu privire la tratamentul supradozajului cu Ossica. Cu toate acestea, pe baza informațiilor privind această clasă de substanțe, supradozajul în cazul administrării orale poate determina reacții adverse în porțiunea superioară 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 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 cu potență mare, care aparține clasei de compuși bifosonați 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 postmenopauză, acidul ibandronic conduce 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 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 sau extracte tumorale ori prezența tumorilor. 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 zilnice cât și a celei intermitente, cu interval de pauză de 9-10 săptămâni a acidului ibandronic 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, inclusiv 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 I efectuat la 72 femei aflate în 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, inhibarea concentrației plasmatică 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 de 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 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 cea a acidului ibandronic 2,5 mg utilizat 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 postmenopauză 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 principal de evaluare după doi ani (Tabel 2).

Tabelul 2: Valoarea relativă medie a modificării DMO față de 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.

Valori relative medii ale modificării față de valorile inițiale % [Î 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 șoldului	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 celei a acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi 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, $p<0,001$.

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 decât 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 o dată pe zi. După doi ani, 93,5% ($p=0,004$) dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună, respectiv 86,4% dintre cele tratate cu acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi, 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 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 inițiale. După 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 tratate cu acid ibandronic

2,5 mg o dată pe zi 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 atât DMO de la nivelul coloanei vertebrale lombare cât și cea a 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, respectiv, acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi, au prezentat răspuns terapeutic după un an. După doi ani, 87,1% ($p < 0,001$) și 70,5% dintre paciente au corespuns acestui criteriu în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună și, respectiv, a 2,5 mg o dată pe zi.

Markerii biochimici ai turn-overului osos

Scăderi semnificative clinic ale valorilor concentrațiilor plasmaticice 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 o dată pe zi. După doi ani, modificarea mediană relativă față de valoarea inițială a fost de -68% și de -62% în cazul administrării unei doze de 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 și 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 $> 50\%$ față de valoarea inițială). După doi ani, 78,7% ($p = 0,002$) și 65,6% dintre paciente au prezentat răspuns terapeutic în cazul administrării dozei de 150 mg o dată pe lună, respectiv a dozei de 2,5 mg o dată pe zi.

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 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 de ani, care erau de cel puțin 5 ani în postmenopauză, care au avut DMO la nivelul coloanei lombare între 2 și 5 DS sub valoarea medie din premenopauză (scor T) la cel puțin o vertebră (L1-L4) și care au avut una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Toate pacientele au primit 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 fracturi vertebrale. Acest regim terapeutic 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 antifracură s-a menținut pe toată durata studiului. Nu s-a demonstrat nicio reducere a acestui efect de-a lungul timpului.

Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic a fost redusă, de asemenea, semnificativ, cu 49% ($p = 0,011$). Efectul puternic asupra fracturilor vertebrale s-a evidențiat în plus 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^o 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 sub-populațiilor de pacienți 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 pacienții 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% (1,89, 5,24)
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, cu toate acestea administrarea zilnică de ibandronat pare a fi eficace în cadrul sub-populației cu risc crescut (DMO col femural, scor T < -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 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 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 într-o perioadă 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, există o revenire la valorile patologice ale resorbției osoase crescute anterioare tratamentului, asociate cu osteoporoza din postmenopauză. Analiza histologică a biopsiei osoase după 2 și 3 ani de tratament la femeile în 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 siguranța și eficacitatea acidului ibandronic la copii și adolescenți, deoarece nu a fost studiată la această grupă de vârstă.

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 efectuate la animale și la om.

Absorbție

După administrare orală, absorbția acidului ibandronic la nivelul tractului gastro-intestinal superior este rapidă, iar creșterea concentrațiilor plasmatice este proporțională cu doza administrată, până la doza orală de 50 mg cu creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza observate peste această doză. Concentrațiile plasmatice 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 și proporția din doză care ajunge la nivel osos este estimată a fi de 40-50% din doza aflată în circulația sistemică. La om, la concentrații terapeutice, legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 85-87% (determinată *in vitro*) și, ca urmare, interacțiunile cu alte medicamente, datorate deplasării au un potențial mic.

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 postmenopauză), 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 prin eliminare să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul celorlalți bifosfonați. Concentrațiile plasmatice inițiale scad rapid, atingând 10% din valoarea concentrațiilor plasmatice maxime în decurs de 3 ore după administrarea 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 postmenopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența între clearance-ul aparent total și clearance-ul renal reflectă preluarea acidului ibandronic la nivel osos.

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 la grupe speciale de pacienți

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.

Paciente cu insuficiență renală

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

Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (Cl_{cr} egal cu sau mai mare de 30 ml/min), așa cum s-a demonstrat în studiul BM 16549, în cadrul căruia majoritatea pacienților au avut insuficiență renală ușoară până la moderată.

Paciențele 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 plasmatice de 2-3 ori mai mari decât paciențele 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-ul total, renal și non-renal, a scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la paciențele 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 paciențele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu s-au evaluat la paciențele aflate în stadii terminale ale bolii renale, tratate prin alte metode decât prin hemodializă. La aceste paciențe, proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu se cunosc și, ca urmare, acidul ibandronic nu trebuie utilizat în astfel de cazuri.

Paciente cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date privind farmacocinetica acidului ibandronic la paciențele 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 paciențele 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 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, s-au observat la câine 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.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu a existat nicio dovadă a efectului toxic direct asupra fătului sau a efectului teratogen al acidului ibandronic la șobolani 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 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/zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic a scăzut numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg/zi și a scăzut fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg/zi și la femeii la doze de 1,2 mg/kg și zi. Reacțiile adverse ale acidului ibandronic în studiile de toxicitate reproductivă la șobolan au fost cele observate la clasa bisfosfonaților. Acestea includ scăderea numărului de locuri de implantare, interferența cu parturiția naturală (distocie) și o creștere a frecvenței de apariție a malformațiilor viscerale (sindromul ureterului renal pelvin).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Povidonă (K30)
Celuloză microcristalină (tip 12 și 101)
Crospovidonă
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru.

Film

Opadry II alb 85F18422 care conține:
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Talc
Macrogol (3350).

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

Cutii cu blistere albe din PVC-PE-PVdC/Al care conțin 1 sau 3 comprimate filmate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapesta, Gyömrői út 19-21
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7931/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020