

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Osagrand 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 150 mg (sub formă de ibandronat de sodiu monohidrat).
Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză 271 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiuni de aproximativ 14,10 x 7,00 mm.

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 vertebrale; 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.

Osagrand 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 (alta 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 Osagrand 150 mg în dimineața următoarei zile în care 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 4.5).

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza experienței clinice limitate, utilizarea acidului ibandronic nu este recomandată la paciențele cu un clearance al creatininei sub 30 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

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

Insuficiență hepatică

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

Vârstnice (> 65 de ani)

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

Copii și adolescenți

Acidul ibandronic nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani; utilizarea acidului ibandronic nu a fost investigată la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1 și 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. Apa care conține o concentrație ridicată de calciu nu trebuie folosită. Dacă există motive de îngrijorare cu privire la nivelul potențial ridicat al calciului din apa de la robinet (apă dură), este recomandată utilizarea de apă îmbuteliată cu un conținut scăzut de minerale.
- Paciențele nu trebuie să stea în clinostatism timp de 1 oră după administrarea Osagrand.
- Apa este singura băutură cu care trebuie administrat Osagrand.
- Paciențele 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 excipienții enumerați la pct 6.1.
- Hipocalcemie
- Anomalii ale esofagului care întârzie golirea esofagului, cum sunt stricturile sau acalazia.
- Incapacitatea de a sta în șezut sau în ortostatism timp de cel puțin 60 minute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipocalcemie

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe tratamentul cu acid ibandronic. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficiente. La toate paciențele 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 bolii preexistente, trebuie luate măsuri de precauție atunci când acidul ibandronic este administrat la paciențe 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 ecum sunt esofagită, ulcere esofagiene și eroziuni esofagiene, în unele cazuri de intensitate severă 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 orice semne sau simptome care semnalează 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 agravare a pirozisului preexistent.

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

Deoarece atât medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene cât și bifosfonații 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 Osagrand pentru indicația de 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 amânate.

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

Toate pacienții 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 ulceratii care nu se vindecă sau secreții în timpul tratamentului cu Osagrand. Pe durata tratamentului, procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o atentă examinare și trebuie evitate în perioada proximală tratamentului cu Osagrand.

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

Osteonecroza 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 de lungă durată 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 contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspectează o fractură femurală atipică, până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza aprecierii raportului risc/beneficiu individual.

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

Insuficiență renală

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

Intoleranță la galactoză

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

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, inclusiv 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

Apariția de interacțiuni metabolice este considerată puțin probabilă, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450, iar la șobolan s-a demonstrat că nu este inductor enzimatic al izoenzimelor citocromului P450 (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat doar prin excreție renală și nu este supus metabolizării.

Suplimentele de calciu, antiacidele și unele medicamente cu administrare pe cale orală care conțin cationi polivalenți

Este posibil ca suplimentele care conțin calciu, antiacidele și unele medicamente administrate pe cale orală care conțin cationi polivalenți (cum sunt aluminiu, magneziu, fer) să interfere cu absorbția acidului

ibandronic. Ca urmare, pacientele nu trebuie să utilizeze alte medicamente pe cale orală timp cu cel puțin 6 ore înainte de administrarea acidului ibandronic și timp de 1 oră după administrarea acidului ibandronic.

Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și bifosfonații se asociază cu iritație gastrointestinală, 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 1.500 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 18% dintre paciente au utilizat concomitent blocante ale receptorilor histaminergici (H₂) sau inhibitori ai pompei de protoni timp de un an și, respectiv doi ani. În grupul 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

Osagrand este indicat numai pentru tratamentul femeilor în perioada post-menopauză 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 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 eliminat 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 despre efectele acidului ibandronic la om. La administrarea pe cale orală la șobolani acidul ibandronic scade fertilitatea în studii de toxicitate asupra funcției de reproducere. La administrare pe cale intravenoasă la șobolani, acidul ibandronic scade 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 acidul ibandronic 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 reacțiile anafilactice/socul anafilactic, fracturile femurale atipice, osteonecroza de maxilar, iritația gastrointestinală, inflamațiile oculare (vezi paragraful „Descrierea reacțiilor adverse selectate” și pct 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt artralgiile și simptomele asemănătoare gripei. Aceste simptome sunt de obicei asociate cu prima doză, sunt de scurtă durată, au intensitate ușoară sau moderată și de obicei se remit în timpul continuării tratamentului fără să necesite măsuri terapeutice medicale (vezi paragraful „Simptome asemănătoare gripei”).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În tabelul 1 este prezentată lista completă a reacțiilor adverse cunoscute.

Siguranța administrării acidului ibandronic în doză de 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1.251 paciente înrolate în 4 studii clinice controlate placebo iar marea majoritate a pacientelor provenea dintr-un studiu pivot de evaluare a fracturilor, desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411).

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. În cazul administrării o dată pe lună a dozei 150 mg de acid ibandronic, procentul total de paciente la care a apărut o reacție adversă a fost de 22,7% după 1 an și de 25,0% 2 ani. În majoritatea cazurilor, reacțiile adverse nu au determinat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: 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 ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată 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 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 cadrul experienței de după punerea pe piață.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Exacerbări ale astmului
	Rare	Reacții de hipersensibilitate
	Foarte rare	Reacție anafilactică/șoc anafilactic*†
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli
Tulburări oculare	Rare	Inflamație oculară*†
Tulburări gastrointestinale*	Frecvente	Esofagită, gastrită, boală de reflux gastroesofagian, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață
	Mai puțin frecvente	Esofagită, incluzând ulcerații sau stricturi esofagiene și disfagie, vărsături, flatulență
	Rare	Duodenită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Rare	Angioedem, edem facial, urticarie

	Foarte rare	Sindrom Stevens-Johnson†, Eritem polimorff†, Dermatită buloasă†
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, crampe musculare, rigiditate musculo-scheletică
	Mai puțin frecvente	Durere de spate
	Rare	Fracturi subtrohanteriene și fracturi de diafiză femurală atipice †
	Foarte rare	Osteonecroză de maxilar*†, Osteonecroza canalului auditiv extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) †
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Sindrom pseudo-gripal*
	Mai puțin frecvente	Fatigabilitate

* Vezi informațiile suplimentare de mai jos.

† Identificate în experiența de după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse gastrointestinale

În studiul cu administrare o dată pe lună au fost incluși pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale, incluzând pacienți cu ulcer peptic fără sângerare sau spitalizare recentă și pacienți cu dispepsie sau reflux gastroesofagian controlate medicamentos. Pentru acești pacienți nu a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența evenimentelor adverse gastrointestinale între grupul de tratament cu doza de 150 mg administrată o dată pe lună și grupul de tratament cu doza de 2,5 mg administrată zilnic.

Sindrom pseudo-gripal

Sindromul pseudo-gripal include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierdere a apetitului alimentar sau dureri osoase.

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 OM.

Inflamație oculară

Evenimentele inflamatorii oculare cum sunt uveita, episclerita și sclerita au fost raportate în asociere cu administrarea de acid ibandronic. În unele cazuri, aceste evenimente nu s-au remis până când administrarea acidului ibandronic nu a fost întreruptă.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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>.

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 în urma administrării orale poate determina reacții adverse la nivelul tractului gastrointestinal superior (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, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat foarte puternic, aparținând grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și care acționează selectiv asupra țesutului osos, inhibând specific activitatea osteoclastelor, fără a influența 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 a turn-over-ului osos crescut spre concentrațiile 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 (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 și în cazul administrării de 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 (NTX)).

Într-un studiu de bioechivalență de fază I, efectuat la 72 femei aflate la postmenopauză cărora li s-a administrat oral o doză de 150 mg la interval de 28 zile, până la un total de patru doze, inhibarea concentrației plasmatice a CTX după administrarea primei doze a fost observată cel mai devreme după 24 ore de la administrarea dozei (valoarea 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 2).

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.

	Date obținute după un an în studiul BM 16549		Date obținute după doi ani în studiul BM 16549	
Modificări relative medii față de valorile inițiale % [ÎI 95%]	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 318)	Acid ibandronic 150 mg o dată pe lună (N = 320)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (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 de evaluare 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 dozei de 150 mg o dată pe lună și, respectiv dozei de 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% în cazul administrării dozei de 150 mg o dată pe lună și de -62% în cazul administrării dozei de 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 dozei de 150 mg o dată pe lună, respectiv dozei de 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 3). 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, privind fracturile (%; IÎ 95%)

	Placebo (N = 974)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (N = 977)
Reducerea riscului relativ Fracturi vertebrale noi evidențiate morfometric		62% (40,9, 75,1)
Incidența noilor fracturi vertebrale	9,56% (7,5, 11,7)	4,68% (3,2, 6,2)

evidențiate morfometric		
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)
DMO – modificarea relativă medie față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare la 3 ani	1,26% (0,8, 1,7)	6,54% (6,1, 7,0)
DMO – modificarea relativă medie față de valoarea inițială la nivelul întregului șold la 3 ani	-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 subgrupelor de pacienți care aveau o valoare inițială a scorului T al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare sub -2,5. Reducerea riscului de fracturi vertebrale a fost în concordanță cu cea observată la populația generală.

Tabelul 4: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani (%; ÎI 95%), la pacientele cu valoare inițială a scorului T al DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare sub -2,5

	Placebo (N = 587)	Acid ibandronic 2,5 mg zilnic (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)
DMO – modificarea relativă medie față de valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare la 3 ani	1,13% (0,6, 1,7)	7,01% (6,5, 7,6)
DMO – modificarea relativă medie față de valoarea inițială la nivelul întregului șold la 3 ani	-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 Tal 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 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 markeriilor biochimici ai resorbției osoase s-a observat cel mai devreme la o lună după începerea tratamentului cu acid ibandronic 2,5 mg.

După întreruperea tratamentului, 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 5.2)

Acidul ibandronic nu a fost studiat la copii și adolescenți; ca urmare, nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la această grupă de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectele farmacologice principale ale acidului ibandronic la nivel osos nu sunt legate direct de concentrațiile plasmatice existente, așa cum s-a demonstrat în diferite studii 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 până la doza orală de 50 mg, cu creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza în cazul administrării unor doze mai mari. 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 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

Proporția 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. Proporția de acid ibandronic neabsorbită este eliminată sub formă nemodificată în materiile fecale. Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparentă 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 bifosfonați. 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. Calea secretorie nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau bazice, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice umane ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolan.

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 de origine africană.

Insuficiență renală

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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (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 plasmatice de 2-3 ori mai mari comparativ cu pacientele cu funcție renală normală, iar clearance-ul total al acidului ibandronic a fost de 44 ml/min. După administrarea intravenoasă a 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 ale 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 ale 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.

Paciente vârstnice (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, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi paragraful referitor la insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct 4.2 și 5.1)

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

5.3. Date preclinice de siguranță

Efectele toxice, de exemplu semne de leziuni renale, 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 șobolani 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. În cadrul unor studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la administrarea substanței pe cale orală la șobolani, efectele asupra fertilității au fost reprezentate de pierderi preimplantare la doze de 1 mg/kg și zi sau mai mari. În cadrul unor studii de toxicitate asupra funcției de reproducere la administrarea pe cale intravenoasă la șobolani, acidul ibandronic a scăzut numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg și zi și a scăzut fertilitatea la doze de 1 mg/kg și zi la masculi și la doze de 1,2 mg/kg și zi la femele. Reacțiile adverse ale acidului 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

Ludipress (lactoză monohidrat, povidonă K 30, crospovidonă Tip A)
Stearat de magneziu

Film

Opadry® II 85F18422 White conținând:
Macrogol 3350
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Alcool polivinilic

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

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al sau PVC-PVdC/Al

Mărimi de ambalaj: 1, 3 sau 6 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

Orice medicament 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

Zentiva k.s.
U kabelovni 130, 102 37 Prague 10
Dolní Měcholupy,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9964/2017/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2017