

CHARAKYTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Fresenius Kabi, 3 mg/3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka z 3 ml roztworu zawiera 3 mg kwasu ibandronowego (w postaci sodu ibandronianu bezwodnego).

Stężenie kwasu ibandronowego w roztworze do wstrzykiwań wynosi 1 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow, skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki leczone produktem leczniczym Ibandronic acid Fresenius Kabi powinny otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 3 mg kwasu ibandronowego co trzy miesiące, we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 15-30 sekund.

Pacjentki muszą otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

W razie pominięcia dawki następne wstrzyknięcie należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia należy planować w odstępach trzymiesięcznych od daty ostatniego podania.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdej pacjentki indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem kwasu ibandronowego, zwłaszcza po upływie 5 lat terapii lub więcej.

Szczególne grupy pacjentek

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych, nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego do wstrzykiwań u pacjentek ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensiem kreatyniny (oznaczonym lub oszacowanym) poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

U pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dostosowywanie dawki nie jest konieczne, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub mniejsze niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub klirens kreatyniny (oznaczony lub oszacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Pacjentki w podeszłym wieku (> 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania kwasu ibandronowego u dzieci w wieku poniżej 18 lat, nie badano stosowania kwasu ibandronowego w tej populacji (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie dożylnie w ciągu 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Należy ściśle przestrzegać dożylnej drogi podania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Hipokalcemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowe podanie

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć podania produktu leczniczego dotętniczo lub obok żyły ze względu na możliwość uszkodzenia tkanki.

Hipokalcemia

Kwas ibandronowy, podobnie jak inne podawane dożylnie bisfosfoniany, może powodować przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym do wstrzykiwań należy wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również należy skutecznie leczyć przed rozpoczęciem stosowania kwasu ibandronowego do wstrzykiwań.

Wszystkie pacjentki muszą otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D w odpowiednich dawkach.

Reakcja anafilaktyczna i(lub) wstrząs

Zgłaszano przypadki występowania reakcji anafilaktycznej i(lub) wstrząsu, w tym zakończone zgonem, u pacjentek leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Podczas dożylnego podania kwasu ibandronowego powinny być łatwo dostępne odpowiednie środki podtrzymujące i możliwość monitorowania parametrów życiowych. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości i(lub) reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie kwasu ibandronowego i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentki ze współwystępującymi chorobami lub stosujące inne produkty lecznicze, które mogą mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek, powinny być poddawane regularnym kontrolom, zgodnym z zasadami dobrej praktyki medycznej w trakcie leczenia.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego do wstrzykiwań u pacjentek ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Pacjentki z zaburzeniami czynności serca

Należy unikać przewodnienia u pacjentek z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca.

Martwica kości szczęki

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentek otrzymujących kwas ibandronowy w leczeniu osteoporozy raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki (ang. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentek z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentek z jednocześnie występującymi czynnikami ryzyka przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjentki, powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występujące po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej;
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejącej (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu;
- jednocześnie stosowane: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi;
- nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów.

Należy zachęcać wszystkie pacjentki do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub nieogojące się owrzodzenia, lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Ibandronic acid Fresenius Kabi. Podczas leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Ibandronic acid Fresenius Kabi.

Plan postępowania z pacjentkami, u których wystąpi martwica kości szczęki, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Ibandronic acid Fresenius Kabi, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości zewnętrznego przewodu słuchowego to stosowanie steroidów i chemioterapii i(lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Należy rozważyć możliwość wystąpienia martwicy kości zewnętrznego przewodu słuchowego u pacjentek stosujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentek długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej, od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu

złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektóre pacjentki odczuwają ból uda lub pachwiny. W badaniach obrazowych, często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentek, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe zrastanie tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentek, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentkom, żeby zgłaszały pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny, występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każda pacjentka zgłaszająca się z takimi objawami powinna być zbadana pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Ibandronic acid Fresenius Kabi zasadniczo nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów cytochromu P-450 u ludzi. Wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy wydalany jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiegokolwiek biotransformacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ibandronic acid Fresenius Kabi przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

Brak odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w okresie ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Kwasu ibandronowego nie wolno stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka ludzkiego. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność niewielkich ilości kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach na szczurach, którym kwas ibandronowy podawano doustnie, wykazano zmniejszenie płodności.

W badaniach na szczurach, którym kwas ibandronowy podawano dożylnie, obserwowano zmniejszenie płodności po dużych dawkach dobowych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych przyjęto, że kwas ibandronowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższe, zgłaszane działania niepożądane to reakcja anafilaktyczna i(lub) wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i zapalenie gałki ocznej (patrz opis wybranych działań niepożądanych i punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy takie zazwyczaj związane są z pierwszą dawką, mają krótki okres trwania, nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępują w trakcie leczenia bez konieczności zastosowania zaradczych środków medycznych (patrz objawy grypopodobne).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera pełną listę znanych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg oceniano w grupie 1251 pacjentek leczonych w ramach czterech badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z których znaczną część stanowiły pacjentki uczestniczące w pilotażowym trzyletnim badaniu dotyczącym złamań (MF 4411).

W pilotażowym, dwuletnim badaniu obejmującym kobiety po menopauzie z osteoporozą (BM16550), wykazano podobne bezpieczeństwo stosowania kwasu ibandronowego w dawce 3 mg co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym i kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę, podawanego doustnie. Całkowity odsetek pacjentek otrzymujących kwas ibandronowy 3 mg co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym, u których wystąpiło działanie niepożądane wynosił 26,0% i 28,6% odpowiednio po roku i dwóch latach. Większość przypadków działań niepożądanych nie doprowadziła do przerwania leczenia.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie klasyfikacją układów i narządów MedDRA i według częstości występowania. Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1: Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących kwas ibandronowy we wstrzyknięciu w dawce 3 mg co 3 miesiące lub w dawce dobowej 2,5 mg w badaniach fazy III. BM16550 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy	Reakcja nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna i(lub) wstrząs*†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie gałki ocznej*†	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył i(lub) zakrzepowe zapalenie żył		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka, Niestrawność, Biegunka, Ból brzucha, Nudności, Zaparcia			

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, Obrzęk twarzy/obrzęki, Pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona†, Rumień wielopostaciowy†, Pęcherzowe zapalenie skóry†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, Ból mięśni, Bóle mięśniowo-kostne, Ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki*†, Martwica kości zewnętrznego przewodu słuchowego (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne*, Zmęczenie	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, Astenia		

*Więcej informacji patrz poniżej

†Zaobserwowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

Do objawów grypopodobnych zalicza się zdarzenia niepożądane opisywane jako reakcje ostrej fazy lub objawy obejmujące ból mięśni, ból stawów, gorączkę, dreszcze, zmęczenie, nudności, utratę łaknienia i bóle kostne.

Martwica kości szczęki

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki, przede wszystkim u pacjentek z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

Zapalenie gałki ocznej

Zgłaszano wystąpienie zapalenia gałki ocznej w postaci zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia nadtwardówki i twardówki w związku ze stosowaniem kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustąpiły aż do odstawienia kwasu ibandronowego.

Reakcja anafilaktyczna i(lub) wstrząs

Zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej i(lub) wstrząsu, w tym zakończone zgonem, u pacjentek leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego. Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy można oczekiwać, że przedawkowanie podanego dożylnie kwasu ibandronowego może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Należy wyrównać stężenie wapnia, fosforanów i magnezu w surowicy poprzez dożylnie podanie odpowiednio wapnia glukonianu, potasu lub sodu fosforanu oraz magnezu siarczanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany, kod ATC: M05BA06.

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot. Działa wybiórczo na tkankę kostną, selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano kwasu ibandronowego.

Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z wydłużonymi okresami przerw pomiędzy kolejnymi podaniami) długotrwałe podawanie kwasu ibandronowego u szczurów, psów i małp wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi potwierdzono skuteczność, zarówno codziennego, jak i przerywanego podawania kwasu ibandronowego z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia, w badaniu klinicznym (MF 4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność przeciwzłamaniową.

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksyperydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

Zarówno codzienne, jak i przerywane (z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez leczenia raz na kwartał) dawki doustne, jak również dawki dożylnie kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do uzyskania zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Dożylnie podawanie kwasu ibandronowego prowadziło do zmniejszenia stężenia w surowicy telopeptydu C łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia i prowadziło do zmniejszenia stężenia osteokalcyny w ciągu 3 miesięcy.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia, typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej, związanej z osteoporozą po menopauzie.

W badaniach histologicznych bioptatów kostnych, pobranych po dwóch i trzech latach leczenia kobiet po menopauzie, dawkami doustnymi kwasu ibandronowego 2,5 mg na dobę i dożylnymi dawkami do 1 mg co 3 miesiące stwierdzono prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji. Po dwóch latach stosowania kwasu ibandronowego podawanego we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 3 mg również stwierdzono oczekiwane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Skuteczność kliniczna

Należy wziąć pod uwagę niezależne czynniki ryzyka, takie jak mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, duży obrót kostny i mały wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których zwiększone jest ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą.

Ibandronic acid Fresenius Kabi, 3 mg/3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce podawany co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density - BMD)

W dwuletnim, randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu nad równoważnością leczenia (ang. *non-inferiority study*) (BM16550), obejmującym kobiety po menopauzie (1386 kobiet w wieku 55-80 lat) z osteoporozą (z wyjściową wartością BMD kręgosłupa lędźwiowego T-score poniżej -2,5 SD) wykazano, że podawanie kwasu ibandronowego w dawce 3 mg we wstrzyknięciach dożylnych co 3 miesiące jest co najmniej równie skuteczne, jak podawanie kwasu ibandronowego doustnie w dawce 2,5 mg na dobę. Udowodniono to zarówno w analizie podstawowej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej, wykonanej po upływie dwóch lat (Tabela 2).

W analizie podstawowej danych z badania BM16550 wykonanej po jednym roku, jak i w analizie potwierdzającej wykonanej po upływie 2 lat wykazano, że dawka 3 mg podawana co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym jest co najmniej równoważna dawce doustnej 2,5 mg podawanej raz na dobę pod względem średniego zwiększenia wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, całego pola kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, całego pola kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (analiza podstawowa) i dwóch latach leczenia (populacja spełniająca warunki protokołu) w badaniu BM 16550.

	Dane z analizy po jednym roku w badaniu BM 16550		Dane z analizy po dwóch latach w badaniu BM 16550	
	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=377)	Kwas ibandronowy 3mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące (N=365)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=334)	Kwas ibandronowy 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące (N=334)
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości początkowej % [95% CI]				
BMD kręgosłupa lędźwiowego L2-L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD w całym polu kości udowej	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD szyjki kości udowej	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD krętarza	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Ponadto, udowodniono większą skuteczność kwasu ibandronowego w dawce 3 mg we wstrzyknięciu dożylnym co 3 miesiące nad kwasem ibandronowym stosowanym doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem wpływu na zwiększenie BMD kręgosłupa lędźwiowego w analizie prospektywnej po jednym roku, $p < 0,001$ i po dwóch latach, $p < 0,001$.

W odniesieniu do BMD kręgosłupa lędźwiowego, u 92,1% pacjentek otrzymujących 3 mg kwasu ibandronowego podawanego dożylnie co 3 miesiące stwierdzono zwiększenie lub utrzymanie na niezmiennym poziomie wartości BMD po 1 roku leczenia (tj. kobiety te odpowiedziały na terapię) w porównaniu do 84,9% pacjentek otrzymujących doustnie dawkę 2,5 mg raz na dobę ($p=0,002$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono u 92,8% pacjentek otrzymujących dożylnie 3 mg kwasu ibandronowego i 84,7% pacjentek otrzymujących dawkę 2,5 mg doustnie ($p=0,001$).

W odniesieniu do BMD całego pola kości udowej, 82,3% pacjentek otrzymujących kwas ibandronowy dożylnie 3 mg co 3 miesiące odpowiedziało na leczenie po jednym roku w porównaniu do 75,1% pacjentek otrzymujących doustnie dawkę 2,5 mg raz na dobę ($p=0,02$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD całego pola kości udowej stwierdzono u 85,6% pacjentek otrzymujących dożylnie 3 mg i 77,0% pacjentek otrzymujących doustnie 2,5 mg ($p=0,004$) kwasu ibandronowego.

Odsetek pacjentek, u których doszło do zwiększenia lub utrzymania dotychczasowego wskaźnika BMD po jednym roku zarówno w przypadku kręgosłupa lędźwiowego, jak i całego pola kości udowej, wynosił 76,2% w grupie otrzymującej kwas ibandronowy dożylnie 3 mg podawane co 3 miesiące i 67,2% w grupie otrzymującej kwas ibandronowy doustnie 2,5 mg na dobę ($p=0,007$). Po dwóch latach kryterium to spełniało 80,1% oraz 68,8% pacjentek odpowiednio w obu grupach ($p=0,001$).

Biochemiczne markery obrotu kostnego

We wszystkich punktach czasowych wykonywania pomiarów, obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych zmian w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła $-58,6\%$ w przypadku schematu zakładającego dożylnie wstrzykiwanie 3 mg co 3 miesiące oraz $-62,6\%$ w przypadku schematu zakładającego doustne podawanie dawki 2,5 mg na dobę. Co więcej, 64,8% pacjentek otrzymujących dożylnie 3 mg kwasu ibandronowego co 3 miesiące uznano za odpowiadające na terapię (przy czym odpowiedź definiowano jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu do 64,9% pacjentek otrzymujących doustnie dawkę 2,5 mg na dobę. Zmniejszenie stężenia CTX w surowicy utrzymało się przez okres

2 lat, przy czym ponad połowę pacjentek uznano za odpowiadające na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

Na podstawie wyników badania BM 16550 uważa się, że kwas ibandronowy w dożylniej dawce 3 mg podawanej co 3 miesiące co najmniej tak samo skutecznie zapobiega złamaniom, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w schemacie dawkowania 2,5 mg na dobę.

Kwas ibandronowy w tabletkach w dawce 2,5 mg na dobę

W początkowym trzyletnim, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiograficznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (Tabela 3). Oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i w przerywanej dawce 20 mg, w ramach badanego schematu dawkowania. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przeznaczając przerwy między podaniem produktu leczniczego a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55 do 80 roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których wskaźnik BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] był od -2 do -5 SD poniżej średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 pacjentek. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62% ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61% ($p=0,0006$). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania, nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu. Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgow również zmniejszyła się istotnie o 49% po 3 latach ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95% CI)

	Placebo (N=974)	Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzane morfometrycznie		62% (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		49% (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych kliniczne złamań kręgow	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3 roku	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3 roku	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy pacjentek, u których początkowy wynik BMD (ang. *BMD T-score*) wynosił mniej niż -2,5 (Tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne z ryzykiem obserwowanym w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95% CI) u pacjentek z początkowym wynikiem BMD poniżej -2,5 w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score*)

	Placebo (N=587)	Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone morfometrycznie		59% (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgow stwierdzanych morfometrycznie	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgow		50% (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych kliniczne złamań kręgow	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3 roku	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym połu kości udowej w 3 roku	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano zmniejszenia liczby złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce dobowej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie doustnej dawki 2,5 mg na dobę kwasu ibandronowego w tabletkach spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3% w porównaniu z grupą placebo i o 6,5% w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8% w szyjce kości udowej, o 3,4% w całym połu kości udowej i o 5,5% w krętarzu.

Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyny w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50%.

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i punkt 5.2).

Kwas ibandronowy nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem produktu leczniczego w osoczu.

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu wzrasta proporcjonalnie do dawki po dożylnym podaniu w dawce od 0,5 mg do 6 mg.

Wchłanianie

Nie dotyczy

Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50%. Kwas ibandronowy wiąże się z białkami osocza w 85-87% (ocena na podstawie badań *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych kwasu ibandronowego) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Biotransformacja

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

Wydalenie

Kwas ibandronowy jest usuwany z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50% u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część wydalana jest w postaci niezmięnionej przez nerki.

Zakres okresu półtrwania jest szeroki, a końcowy okres półtrwania mieści się pomiędzy 10-72 godzin. Ponieważ obliczone wartości zależą w dużej mierze od czasu trwania badania, stosowanej dawki i wrażliwości metody oznaczeń, rzeczywisty końcowy okres półtrwania może być znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Początkowe stężenie kwasu ibandronowego w osoczu zmniejsza się szybko, osiągając 10% wartości maksymalnych w czasie do 3 godzin po podaniu dożylnym i do 8 godzin po podaniu doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały, średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60% klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem kwasu ibandronowego w układzie kostnym.

Nie wydaje się, aby w szlak wydzielniczy zaangażowane były znane kwasowe lub zasadowe układy transportowe, biorące udział w wydzielaniu innych substancji czynnych (patrz punkt 4.5). Ponadto kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych cytochromu P450 u ludzi i nie indukuje systemu cytochromów wątrobowych P450 u szczurów.

Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

Czynniki etniczne

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentek rasy czarnej są ograniczone.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny (Cl_{kr}).

U pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny równy lub większy 30 ml/min) nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie w osoczu było 2-3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego

wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek zmniejszył się odpowiednio o 67%, 77% i 50%, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji kwasu ibandronowego, związanej ze zwiększeniem ekspozycji na produkt leczniczy. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób ze schyłkową chorobą nerek była oceniana jedynie w niewielkiej grupie pacjentek leczonych hemodializami. Dlatego nie jest znana farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób, które nie są poddawane hemodializom. Ze względu na dostępność ograniczonej ilości danych, kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u pacjentek z krańcową chorobą nerek.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

Brak danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji kwasu ibandronowego, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytwowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjentki w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący zaburzeń czynności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i punkt 5.1)

Brak danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

Działanie mutagenne i(lub) rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie wykonano badań dotyczących schematu podawania kwasu ibandronowego raz na trzy miesiące. W badaniach, w których kwas ibandronowy podawano codziennie dożylnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogennego kwasu ibandronowego u szczurów i królików. Dochodziło do zmniejszenia przyrostów masy ciała w pokoleniu F1 u szczurów. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utraty zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników po stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Inne działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół nerka-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego Ibandronic acid Fresenius Kabi z roztworami zawierającymi wapń lub innymi podawanymi dożylnie produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka (5 ml) z polimeru cykloolefiny, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej, pełniącym funkcję tłoka i osłonką końcówki z gumy chlorobutyłowej, zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 1 igłę do wstrzykiwań.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Jeśli Ibandronic acid Fresenius Kabi podaje się przez założony wcześniej zestaw do infuzji podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania zaworów i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości roztworu do wstrzykiwań, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami. Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących używania i usuwania ampułko-strzykawk i innych ostrych materiałów medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawk.
- Wszelkie wykorzystane igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre odpady (pojemniki odporne na przebicie).
- Pojemniki te należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.
- Nie należy wyrzucać pojemników z wykorzystanymi wyrobami medycznymi do domowego pojemnika na odpady.
- Zapelnione pojemniki należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami lub zgodnie z zaleceniami służby zdrowia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23303

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.06.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.11.2016 r.