

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Alvogen, 3 mg, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampulko-strzykawka z 3 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3 mg kwasu ibandronowego (*Acidum ibandronicum*) w postaci 3,375 mg sodu ibandronianu jednowodnego.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu biologicznym

Sód (mniej niż 1 mmol na dawkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

pH roztworu wynosi od 4,9 do 5,5.

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; nie ustalono skuteczności w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjenci leczeni kwasem ibandronowym powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Dawkowanie

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

Nie określono optymalnego czasu leczenia osteoporozy bisfosfonianami. Okresowo należy dokonywać oceny potrzeby kontynuacji leczenia na podstawie korzyści i potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem kwasu ibandronowego indywidualnie dla każdego pacjenta, szczególnie po 5-letnim lub dłuższym stosowaniu.

Pacjentki muszą otrzymywać suplementy wapnia i witaminy D (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentek z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub mniejsze niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub gdy klirens kreatyniny (oznaczony lub szacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych stosowanie kwasu ibandronowego nie jest zalecane u pacjentek ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny (oznaczonym lub szacowanym) mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Pacjentki w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy nie ma zastosowania u dzieci, nie badano stosowania kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Wymagane jest ścisłe przestrzeganie dożylnej drogi podania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowe podawanie

Konieczna jest ostrożność, aby uniknąć dotętniczego lub podania obok żyły produktu 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 podawanym dożylnie kwasem ibandronowym należy wyrównać istniejący niedobór wapnia we krwi. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego należy skutecznie leczyć przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym do wstrzykiwań.

Wszystkie pacjentki muszą otrzymywać odpowiednią ilość suplementów wapnia i witaminy D.

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne, w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Odpowiednie wsparcie medyczne i urzędnictwa monitorujące czynności życiowe powinny być łatwo dostępne, gdy podawany jest kwas ibandronowy w postaci iniekcji dożylnych. Jeśli pojawią się reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje nadwrażliwości /alergiczne należy niezwłocznie przerwać podawanie iniekcji i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentki ze współistniejącymi chorobami lub przyjmujące produkty lecznicze, które mogą mieć niepożądany wpływ na czynność nerek, należy regularnie kontrolować podczas leczenia, zgodnie z zasadami dobrej praktyki medycznej.

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne nie zaleca się podawania produktu Ibandronic Acid Alvogen pacjentkom ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać nadmiernego nawadniania pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia niewydolności serca.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

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

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

U pacjentek z występującymi jednocześnie czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym, zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego, uwzględniającego zasady profilaktyki stomatologicznej i indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje 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 współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu
- jednocześnie stosowane leki: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w przeszłości, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów

Należy zachęcać wszystkich pacjentów 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 niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia kwasem ibandronowym. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania kwasu ibandronowego.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania kwasu ibandronowego, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów notowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) czynniki ryzyka miejscowe, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących 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 bisfosfoniary, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te 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. Złamania te występowały po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwali ból uda lub pachwiny, którym często towarzyszyły objawy złamania z przeciążenia w badaniach obrazowych na wiele tygodni lub miesięcy przed ujawnieniem się pełnego złamania kości udowej. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfoniarów do czasu przeprowadzenia oceny. Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub w pachwinie występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ibandronic Acid Alvogen, 3 mg, roztwór do wstrzykiwań zasadniczo nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje metaboliczne uznaje się za mało prawdopodobne, gdyż kwas ibandronowy nie hamuje głównych izoenzymów wątrobowych układu cytochromu P450 u ludzi i nie pobudza układu P450 w wątrobie szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy wydalany jest wyłącznie przez sekrecję nerkową i nie jest metabolizowany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ibandronic Acid Alvogen, 3 mg, roztwór do wstrzykiwań jest wskazany do stosowania tylko u kobiet po menopauzie i nie może być stosowany przez kobiety w wieku rozrodczym.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka kobiecego. Badania na szczurach w okresie laktacji wykazały obecność niewielkich ilości kwasu ibandronowego w mleku po podaniu dożylnym. Kwasu ibandronowego nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. Badania na szczurach wykazały obniżający wpływ kwasu ibandronowego przyjmowanego doustnie na płodność. W badaniach na szczurach kwas ibandronowy podawany dożylnie obniżył płodność podczas stosowania dużych dawek 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

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja anafilaktyczna/wstrząs, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i zapalenie oka (patrz część „Opis wybranych reakcji niepożądanych” oraz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle związane z pierwszą dawką, zazwyczaj krótkotrwałe, łagodne lub umiarkowane i zwykle ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności wdrożenia środków zaradczych (patrz część "Objawy grypopodobne").

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Tabela 1 zawiera pełną listę znanych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnej terapii kwasem ibandronowym w dawce 2,5 mg na dobę oceniano w 4 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem 1251 pacjentek, z których znaczna część uczestniczyła w podstawowym, trzyletnim badaniu dotyczącym złamań (MF 4411). We wszystkich tych badaniach ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego w dawce dobowej 2,5 mg był zbliżony do profilu bezpieczeństwa placebo.

W trwającym dwa lata pilotażowym badaniu u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16550) wykazano, że ogólne bezpieczeństwo stosowania kwasu ibandronowego w dawce 3 mg co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym oraz kwasu ibandronowego w doustnej dawce 2,5 mg na dobę jest podobne. Ogólnie odsetek pacjentek, u których wystąpiła reakcja niepożądana po podaniu we wstrzyknięciu kwasu ibandronowego w dawce 3 mg co 3 miesiące, wynosił po jednym roku 26,0%, a po dwóch latach 28,6%. Większość reakcji niepożądanych miała nasilenie małe do umiarkowanego i najczęściej nie była przyczyną przerwania leczenia.

Reakcje niepożądane przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA według układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane, które występowały u kobiet po menopauzie otrzymujących kwas ibandronowy we wstrzyknięciu w dawce 3 mg co 3 miesiące lub doustnie w dawce dobowej 2,5 mg w ramach badań III fazy BM 16550 i MF 4411 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/wstrząs*†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie gałki ocznej*†	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył/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 Stewensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenia skóry†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej	Martwica kości żuchwy*† Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne*, uczucie zmęczenia	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, astenia		

* Patrz dalsze informacje 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, uczucie zmęczenia, nudności, utratę łaknienia i bóle kostne.

Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów 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 oka

Istnieją doniesienia o przypadkach stanów zapalnych występujących w obrębie gałki ocznej takich jak: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki oraz zapalenie twardówki w trakcie stosowania kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach działania te nie ustępowały do momentu odstawienia leku.

Reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów 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

Nie ma szczegółowych informacji dotyczących przedawkowania kwasu ibandronowego.

Znajomość tej klasy substancji wskazuje, że przedawkowanie podanego dożylnie kwasu ibandronowego może powodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotne klinicznie zmniejszenie stężenia w surowicy wapnia, fosforu i magnezu należy wyrównać, podając dożylnie, odpowiednio, wapnia glukonian, potas lub sodu fosforan i magnezu siarczan.

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, które działają wybiórczo na tkankę kostną i hamują zwłaszcza aktywność osteoklastów bez bezpośredniego wpływu na tworzenie kości. Proces ten nie zakłóca napływu osteoblastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje postępujące zwiększenie masy kostnej i zmniejsza częstość złamań przez zmniejszenie przyspieszonego obrotu kostnego do wartości sprzed menopauzy.

Działania farmakodynamiczne

Farmakodynamiczne działanie kwasu ibandronowego polega na hamowaniu resorpcji kości. W warunkach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega niszczeniu kości wywołanemu doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retynoidy, nowotwory lub wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co prowadzi do zwiększenia prawidłowej masy kostnej w porównaniu ze zwierzętami, którym nie podawano produktu.

Badania na modelach zwierzęcych potwierdzają, że kwas ibandronowy jest bardzo silnym inhibitorem aktywności osteoklastów. U szczurów w okresie wzrostu nie stwierdzono zmniejszenia mineralizacji kości, nawet po podaniu dawek 5000 razy większych niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Długotrwałe podawanie kwasu ibandronowego szczurom, psom i małpom (zarówno codzienne, jak i okresowe, z wydłużonymi przerwami między kolejnymi dawkami) wiązało się z tworzeniem nowej, prawidłowej jakościowo kości i utrzymywało lub zwiększało jej wytrzymałość mechaniczną nawet po zastosowaniu dawek z zakresu dawek toksycznych. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego podawanego zarówno codzienne, jak i okresowo (z 9-10-tygodniowymi przerwami między kolejnymi dawkami) w zapobieganiu złamaniom kości potwierdzono w badaniu klinicznym (MF 4411).

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kości, w tym zahamowanie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich, jak dezoksyrydynolina

i N-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (ang. NTX - cross-linked N-telopeptide of type I collagen).

Kwas ibandronowy podawany doustnie zarówno codziennie, jak i okresowo (z zachowaniem odstępów 9-10 tygodni na kwartał), a także podawany dożylnie kobietom po menopauzie, powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Kwas ibandronowy we wstrzyknięciu dożylnym zmniejszał w ciągu 3 do 7 dni od rozpoczęcia leczenia stężenie w surowicy C-końcowego telopeptydu łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. CTX - cross-linked C-telopeptide of type I collagen), a w ciągu 3 miesięcy stężenie osteokalcyny. Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznie nasilonej resorpcji kości sprzed leczenia, związanej z osteoporozą po menopauzie.

Histologiczna analiza biopatów kostnych pobranych od kobiet po menopauzie po dwóch i po trzech latach leczenia kwasem ibandronowym w dobowej dawce doustnej 2,5 mg oraz okresowo podawanymi dawkami dożylnymi do 1 mg co 3 miesiące wykazała prawidłową jakość kości i brak zaburzeń mineralizacji. Podobnie, spodziewane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową ich jakość i brak zaburzeń mineralizacji obserwowano również po dwóch latach leczenia kwasem ibandronowym podawanym we wstrzyknięciu w dawce 3 mg.

Skuteczność kliniczna

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

Kwas ibandronowy 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (BMD)

W trwającym 2 lata, randomizowanym, wielośrodowym badaniu dotyczącym równoważności leczenia (ang. *non-inferiority study*) z podwójnie ślepą próbą (BM 16550), przeprowadzonym u 1386 kobiet po menopauzie (w wieku od 55 do 80 lat) z osteoporozą (z początkową wartością T-score w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego poniżej -2,5 odchylenia standardowego) wykazano, że kwas ibandronowy podawany we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 3 mg co 3 miesiące jest co najmniej tak skuteczny, jak podawany doustnie w dawce dobowej 2,5 mg. Wyniki te potwierdziła zarówno pierwotna analiza skuteczności po roku leczenia, jak i analiza weryfikacyjna końcowego punktu badania po dwóch latach leczenia (tabela 2).

Pierwotna analiza danych z badania BM 16550 po jednym roku oraz analiza weryfikująca po 2 latach wykazały równoważność schematu leczenia w postaci 3 mg kwasu ibandronowego podawanego we wstrzyknięciu co 3 miesiące ze schematem, w którym kwas ibandronowy podawano doustnie w dawce 2,5 mg/dobę) w odniesieniu do średniego zwiększenia wartości BMD dla kręgosłupa lędźwiowego, cały bliższy odcinek trzonowy kości udowej (ang. *total hip*), szyjki kości udowej i krętarza (tabela 2).

Tabela 2: Średnie względne odchylenie od początkowej wartości BMD dla kręgosłupa lędźwiowego, całego bliższego odcinka trzonowego kości udowej, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (pierwotna analiza) i po dwóch latach leczenia (populacja spełniająca warunki protokołu) w badaniu BM 16550.

Średnie względne odchylenie od wartości początkowej % [95% CI]	Dane po 1 roku (badanie BM 16550)		Dane po 2 latach (badanie BM 16550)	
	Kwas ibandronowy 2,5 mg/dobę (N=377)	Kwas ibandronowy we wstrzyknięciu co 3 miesiące (N=365)	Kwas ibandronowy 2,5 mg/dobę (N=334)	Kwas ibandronowy 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące (N=334)
BMD kręgosłupa lędźwiowego (poziom 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej	1,8 [1,5-2,1]	2,4 [2,0-2,7]	2,2 [1,8-2,6]	23,1 [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 w analizie prospektywnej po jednym roku ($p < 0,001$) i po dwóch latach ($p < 0,001$) dowiedziono większej skuteczności kwasu ibandronowego w dawce 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące niż podawanego doustnie w dawce 2,5 mg/dobę w zwiększaniu wartości BMD kręgosłupa lędźwiowego.

U 92,1% pacjentek otrzymujących we wstrzyknięciu kwas ibandronowy w dawce 3 mg co 3 miesiące wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego zwiększyła się lub utrzymała na tym samym poziomie po 1 roku leczenia (tzn. u pacjentek reagujących na leczenie) w porównaniu z 84,9% pacjentek otrzymujących doustnie kwas ibandronowy w dawce dobowej 2,5 mg ($p = 0,002$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono u 92,8 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 84,7 % pacjentek otrzymujących produkt w dawce 2,5 mg doustnie ($p = 0,001$).

Po upływie 1 roku 82,3% pacjentek otrzymujących we wstrzyknięciu kwas ibandronowy w dawce 3 mg co 3 miesiące reagowało na produkt leczniczy w porównaniu z 75,1% pacjentek otrzymujących kwas ibandronowy doustnie w dawce dobowej 2,5 mg ($p = 0,02$). Po 2 latach leczenia u 85,6% pacjentek otrzymujących 3 mg kwasu ibandronowego we wstrzyknięciu i u 77,0% kobiet otrzymujących doustnie 2,5 mg kwasu ibandronowego wartość BMD całego bliższego odcinka trzonowego i kości udowej zwiększyła się lub pozostała bez zmian ($p = 0,004$).

Odsetek pacjentek, u których wartość BMD zwiększyła się lub utrzymała po jednym roku leczenia zarówno dla kręgosłupa lędźwiowego, jak i całego bliższego odcinka trzonowego i kości udowej, wynosił 76,2% w ramieniu 3 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące oraz 67,2% w ramieniu 2,5 mg doustnie na dobę ($p = 0,007$). Po dwóch latach kryteria te spełniło, odpowiednio, 80,1% i 68,8% ($p = 0,001$).

Biochemiczne markery obrotu kostnego

We wszystkich pomiarach w trakcie badania obserwowano istotne klinicznie zmniejszenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych odchyżeń od wartości początkowych wynosiła -58,6% dla produktu podawanego co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 3 mg oraz -62,6% dla produktu podawanego doustnie w dawce dobowej 2,5 mg. Ponadto u 64,8% pacjentek otrzymujących produkt leczniczy dożylnie uzyskano odpowiedź na leczenie (definiowaną jako zmniejszenie o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) w porównaniu z 64,9% pacjentek otrzymujących produkt leczniczy doustnie. Zmniejszenie stężenia CTX w surowicy utrzymywało się przez 2 lata, a ponad połowę pacjentek uznano za reagujące na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

W oparciu o wyniki badania BM 16550 należy oczekiwać, że kwas ibandronowy podawany co 3 miesiące we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 3 mg będzie co najmniej tak skutecznie zapobiegał złamaniom kości, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w dawce 2,5 mg na dobę.

Kwas ibandronowy w postaci tabletek, w dawce 2,5 mg na dobę

We wstępnym trzyletnim, randomizowanym, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow, potwierdzanych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie (tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę oraz w nowym schemacie dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (z zachowaniem przerwy między przyjęciem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55 do 80 lat, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowo-krzyżowego w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] była o 2 do 5 SD mniejsza od średniej przed menopauzą (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 oceniano u 2928 pacjentek. Wykazano, że kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę znacząco statystycznie i klinicznie zmniejsza częstość nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania leczenie to zmniejszyło o 62% występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie ($p=0,0001$). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61% ($p=0,0006$). Po roku leczenia nie wykazano statystycznie istotnej różnicy ($p=0,056$). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak osłabienia działania z upływem czasu.

Po 3 latach częstość jawnych klinicznie złamań kręgow zmniejszyła się również istotnie o 49% ($p=0,011$). Silny wpływ leczenia na powstawanie złamań kręgow odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo ($p<0,0001$).

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

	Placebo (N=974)	Kwas ibandronowy 2,5 mg/dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgow stwierdzone 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 klinicznie 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 bliższym odcinku trzonowym 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 początkowa wartość BMD (ang. - BMD T-score) wynosiła mniej niż -2,5 (tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow było zgodne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki 3-letniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95% CI) u pacjentów z początkową wartością wskaźnika T-score gęstości tkanki kostnej kręgosłupa lędźwiowego poniżej -2,5

	Placebo (N=587)	Kwas ibandronowy 2,5 mg/dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzone morfometrycznie		59% (34,5-74,3)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	12,54% (9,53-15,55)	5,36% (3,31-7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie		50% (9,49-71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	-0,70% (-1,1- -0,2)	3,59% (3,1-4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF 4411 nie obserwowano zmniejszenia ilości złamań pozakręgowych, jednak ibandronian podawany codziennie okazał się skuteczny w podgrupie wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score <-3,0), gdzie obserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Codziennie podawanie dawki 2,5 mg na dobę spowodowało postępujące zwiększanie wartości 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej i o 5,5% w krętarzu.

Biochemiczne wskaźniki obrotu metabolicznego kości (takie jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) zmniejszyły się zgodnie z oczekiwaniem do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w ciągu 3-6 miesięcy stosowania kwasu ibandronowego w dawce dobowej 2,5 mg.

Już 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

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania kwasu ibandronowego w populacji dzieci i młodzieży. Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu po dożylnym podaniu od 0,5 mg do 6 mg zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki.

Wchłanianie

Nie dotyczy.

Dystrybucja

Po początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. Pozorna końcowa objętość dystrybucji u ludzi wynosi co najmniej 90 l, a wielkość dawki docierającej do kości szacuje się na 40-50% dawki krążącej. Wiązanie z białkami osocza wynosi u ludzi około 85-87% (ocena dla stężeń terapeutycznych kwasu ibandronowego w badaniach *in vitro*), dlatego mało prawdopodobne są interakcje z innymi produktami leczniczymi, spowodowane wypieraniem z miejsc wiążących.

Metabolizm

Nie dowiedziono metabolizmu kwasu ibandronowego u zwierząt lub u ludzi.

Wydalenie

Kwas ibandronowy jest usuwany z krążenia przez wbudowanie do tkanki kostnej (które szacuje się u kobiet po menopauzie na 40-50%), a pozostała część jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej.

Zakres obserwowanych pozornych okresów półtrwania jest szeroki, a pozorny końcowy okres półtrwania mieści się na ogół w zakresie od 10 do 72 godzin. Ponieważ obliczone wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, zastosowanej dawki i czułości badania, faktyczny okres półtrwania jest prawdopodobnie znacząco dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Stężenia w osoczu uzyskiwane wcześniej po podaniu szybko zmniejszają się, osiągając 10% maksymalnej wartości w ciągu 3 godzin po podaniu dożylnym i w ciągu 8 godzin po podaniu doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały i wynosi średnio od 84 do 160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) stanowi 50 do 60% klirensu całkowitego i jest związany z klirensem kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy klirensem całkowitym a klirensem nerkowym odzwierciedla wychwyty przez kości.

Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest zbliżona u kobiet i mężczyzn.

Rasa

Nie ma dowodów na istnienie istotnych klinicznie różnic dotyczących działania kwasu ibandronowego u osób rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów pochodzenia afrykańskiego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia zależy liniowo od wartości klirensu kreatyniny (Cl_{kr}).

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne.

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min), które przez 21 dni otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego, stężenie leku w osoczu było 2 do 3 razy większe niż u osób z prawidłową czynnością nerek, a całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego zmniejszył się odpowiednio o 67%, 77% i 50%, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Farmakokinetykę kwasu ibandronowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oceniano jedynie u niewielkiej liczby pacjentów leczonych hemodializą, dlatego farmakokinetyka kwasu ibandronowego u pacjentów niepoddawanych hemodializie pozostaje nieznana. Ze względu na

ograniczoną ilość dostępnych danych, kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u każdego pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2)

Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w klirensie kwasu ibandronowego, który nie jest metabolizowany, ale usuwany przez wydzielenie nerkowe i wychwyty do kości. Z tego względu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

W analizie wielowariantowej nie wykazano, aby wiek był niezależnym czynnikiem wpływającym na którykolwiek z badanych parametrów farmakokinetycznych. Czynność nerek zmniejsza się z wiekiem, dlatego jest to jedyny czynnik, który należy brać pod uwagę (patrz punkt dotyczący zaburzeń czynności nerek).

Dzieci (patrz punkt 4.2 i punkt 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie toksyczne, 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.

Genotoksyczność / rakotwórczość:

Nie obserwowano oznak potencjalnego działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie dowiodły wpływu kwasu ibandronowego na aktywność genetyczną.

Toksyczny wpływ na reprodukcję:

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących leczenia ze schematem dawkowania co 3 miesiące. U szczurów i królików, które codziennie otrzymywały dożylnie kwas ibandronowy, nie obserwowano bezpośredniego działania toksycznego na płody ani działania teratogennego. W badaniach wpływu na reprodukcję szczurów, (wpływu na płodność po doustnym podaniu produktu) dawki na poziomie 1 mg/kg mc./dobę powodowały zmniejszenie częstości implantacji zarodków. W badaniach wpływu na reprodukcję szczurów, którym podano kwas ibandronowy dożylnie w dawkach 0,3 i 1 mg/kg mc./dobę obserwowano zmniejszenie gęstości spermy oraz zmniejszanie płodności u osobników męskich przy dawce 1 mg/kg mc./dobę oraz zmniejszanie płodności u osobników żeńskich po dawce 1,2 mg/kg mc./dobę. U szczurów stwierdzono zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa w pokoleniu F1. Inne działania niepożądane obserwowane w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów były zgodne z oczekiwanymi dla bisfosfonianów jako klasy leków. Obejmowały one zmniejszoną liczbę miejsc zagnieżdżenia, zaburzenia przebiegu porodu (dystocja), zwiększenie liczby zaburzeń rozwojowych narządów trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (w celu ustalenia pH)

Kwas octowy lodowaty

Sodu octan trójwodny

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z roztworami zawierającymi wapń lub innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawki (3 ml) wykonane z bezbarwnego szkła typu I z silikonową powłoką i tłokiem z bromobutyli zawierające 3 ml roztworu do wstrzykiwań.

Opakowania zawierają 1 ampułko-strzykawkę oraz 1 igłę do wstrzykiwań, 4 ampułko-strzykawki z 4 igłami do wstrzykiwań, 5 ampułko-strzykawkę z 5 igłami do wstrzykiwań w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Jeśli produkt podawany jest do istniejącej dożylniej linii infuzyjnej, infuzję należy ograniczyć do izotonicznego roztworu soli lub 5% (50 mg/ml) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania zaworów motylkowych i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Należy zminimalizować przedostawanie się produktów leczniczych do środowiska.

Należy bezwzględnie przestrzegać następujących uwag w razie korzystania i usuwania ampułkostrzykawkę oraz innych ostrych przedmiotów:

- Igły oraz ampułkostrzykawki nigdy nie należy używać ponownie
- Należy umieszczać zużyte ampułko-strzykawki oraz igły w specjalnych pojemnikach (pojemniki odporne na przebicie)
- Pojemniki należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci
- Należy unikać umieszczania pojemników w miejscu przechowywania domowych odpadów
- Pojemniki należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami lub zgodnie z zaleceniami pracownika opieki zdrowotnej.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen IPCo S.à.r.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 20021

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

2012-04-13

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08 sierpnia 2016