

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic Acid Mylan, 3 mg/3 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 3 ml 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/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól (mniej niż 1 mmol na dawkę).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór o pH wynoszącym 3,0-4,5 i osmolarności wynoszącej 260-300 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwas ibandronowy jest wskazany do stosowania w leczeniu 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

Dawkowanie

Dawka zalecana kwasu ibandronowego to 3 mg we wstrzyknięciu dożylnym trwającym przez 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Pacjenci muszą otrzymywać otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D (patrz punkty 4.4 i 4.5).

W razie pominięcia dawki następną iniekcję należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub niższe od 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub klirens kreatyniny (oznaczony lub oszacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Ibandronic Acid Mylan u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 mg/dl) lub z klirensem kreatyniny (oznaczonym lub oszacowanym) poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2)..

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowywanie dawek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Nie jest wymagana modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Populacja dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwasu ibandronowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Sposób podawania

Lek do podawania dożylnego przez 15 – 30 sekund, co trzy miesiące.

Lek można podawać wyłącznie drogą dożylną (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieprawidłowe podawanie

Należy dołożyć wszelkich starań, aby kwasu ibandronowego w postaci wstrzyknięcia nie podać dotętniczo ani okołozylne, gdyż może to skutkować uszkodzeniem tkanek.

Hipokalcemia

Kwas ibandronowy – podobnie jak inne bisfosfoniary podawane dożylnie – może powodować przemijający spadek stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem stosowania kwasu ibandronowego w postaci wstrzyknięć należy wyrównać ewentualną hipokalcemię. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego należy skutecznie leczyć przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać odpowiednie suplementy 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 urządzenia 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 kwasu ibandronowego i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci, z chorobami towarzyszącymi lub stosujące produkty lecznicze mogące wpływać niekorzystnie na czynność nerek, należy w trakcie leczenia regularnie kontrolować zgodnie z dobrą

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

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy unikać przewodnienia u pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca.

Martwica kości szczęki i żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy szczęki, na ogół związanych z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego łącznie) u chorych z rakiem poddawanych leczeniu schematami z pierwotnym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy szczęki u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy szczęki w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy szczęki. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

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

Opisywano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Do tych poprzecznych lub krótkich skośnych złamań może dochodzić w dowolnym miejscu kości udowej pomiędzy miejscem zlokalizowanym tuż pod krętarzem mniejszym a miejscem zlokalizowanym tuż nad okolicą nadkłykciową. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektóre pacjentki odczuwają ból uda lub ból w pachwinie, przy czym w badaniach obrazowych, często na kilka tygodni lub miesięcy przed zgłoszeniem się do lekarza z całkowitym złamaniem kości udowej, widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u pacjentek leczonych bisfosfonianami, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w kończynie przeciwległej. Opisywano przypadki słabego gojenia się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny korzyści i zagrożeń u pacjentek, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu zakończenia pełnej diagnostyki.

Pacjentki należy pouczyć, aby w trakcie stosowania bisfosfonianów zgłaszały wszelkie bóle uda, biodra czy pachwiny, a każda pacjentka zgłaszająca się z tymi objawami do lekarza powinna zostać poddana diagnostyce w kierunku niecałkowitego złamania kości udowej.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, czyli jest zasadniczo wolny od 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 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

Kwas ibandronowy należy stosować wyłącznie u kobiet po menopauzie i nie wolno go stosować u kobiet w wieku rozrodczym.

Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produktu Ibandronic Acid Mylan nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu leku. Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych, należy się spodziewać, że kwas ibandronowy nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najcięższymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: reakcja/ wstrząs anafilaktyczny, atypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki, podrażnienie przewodu pokarmowego, zapalenie galki ocznej (patrz akapit „Opis wybranych działań niepożądanych” i punkt 4.4). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zazwyczaj trwają krótko, są łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania środków leczniczych (akapit "Choroby grypopodobne").

Lista działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W tabeli 1 przedstawiony jest pełen wykaz znanych działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnie stosowanego kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach 4 badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym trzyletnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (badaniu MF 4411).

W dwuletnim podstawowym badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM165500) ogólny profil kwasu ibandronowego w dawce 3 mg podawanego dożylnie raz na 3

miesiące i doustnego kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych wynosił 26,0 % i 28,6 % dla kwasu ibandronowego 3 mg we wstrzyknięciach raz na 3 miesiące odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość przypadków działań niepożądanych nie prowadziła do przerwania leczenia.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem systemu klasyfikacji układów I narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości.

Przyjęto następującą klasyfikację częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 3 mg co 3 miesiące we wstrzyknięciach dożylnych bądź kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę doustnie w badaniu III fazy BM16550, w badaniu III fazy MF 4411 oraz po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna /wstrząs*†
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Stany zapalne oka*†	
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, pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona †, rumień wielopostaciowy †, pęcherzowe zapalenie skóry †
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe, bóle mięśniowe, bóle mięśniowo-kostne, bóle pleców	Bóle kostne	Nietypowe podkrętarzowe złamania kości udowej i złamania trzonu kości udowej† (działanie niepożądane wspólne dla wszystkich leków z grupy bisfosfonianów)	Martwica kości szczęki i żuchwy*† Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane charakterystyczne dla klasy bisfosfonianów) †

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zespół grypopodobny*, zmęczenie	Reakcje w miejscu podania, osłabienie		
---	---------------------------------	---------------------------------------	--	--

* Więcej informacji – patrz niżej.

† Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół grypopodobny

Do objawów grypopodobnych zaliczono zdarzenia niepożądane zgłaszane, jako reakcje ostrej fazy lub objawy takie jak bóle mięśni, bóle stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, lub bóle kości.

Martwica kości szczęki i żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy szczęki u pacjentów leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy szczęki jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i(lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego łącznie). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidów, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

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,
fax: +48 22 49-21-309,
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylniej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotnie klinicznie obniżenie stężenia w surowicy wapnia, fosforanów i magnezu należy skorygować poprzez dożylnie podanie odpowiednio glukonianu wapnia, potasu lub fosforanu sodu oraz siarczanu magnezu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany; kod ATC: M05BA06

Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot, które wybiórczo działają na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Kwas ibandronowy 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.

Efekty 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 lub wyciągi z tkanej 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 leku.

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 leku 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 skuteczność podawania kwasu ibandronowego 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, Nkońcowe 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 dożylne dawki kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do uzyskania zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości..

Dożylne podawanie kwasu ibandronowego prowadziło do obniżenia 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 biopłatów kostnych pobranych po dwóch i trzech latach leczenia kobiet po menopauzie dawkami doustnymi kwasu ibandronowego w wysokości 2,5 mg na dobę i dożylnymi dawkami leku do 1 mg co 3 miesiące stwierdzono prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji. Po dwóch latach stosowania kwasu ibandronowego w iniekcjach 3 mg również stwierdzono oczekiwane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Należy wziąć pod uwagę 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 w dawce 3 mg we wstrzyknięciach co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (BMD)

W dwuletnim, randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym 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 w iniekcjach 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 na koniec drugiego roku badania (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 w iniekcjach jest co najmniej równoważna dawce doustnej 2,5 mg podawanej raz na dobę pod względem średniego wzrostu wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza (Tabela 2).

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

	Dane po pierwszym roku badania BM 16550		Dane po drugim roku badania BM 16550	
	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N = 377)	Kwas ibandronowy w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N = 365)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N = 334)	Kwas ibandronowy w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N = 334)
Średnia względna zmiana wartości wyjściowej, % [95% CI]				
Kręgosłup lędźwiowy L2-L4 BMD	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]	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]

Co więcej, udowodniono przewagę kwasu ibandronowego podawanego w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące nad kwasem ibandronowym stosowanym doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem wpływu na wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego w prospektywnie zaplanowanej analizie 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 leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące stwierdzono wzrost lub utrzymanie na niezmiennym poziomie wartości BMD po 1 roku leczenia (tj. kobiety te odpowiedziały na terapię) w porównaniu do 84,9 % pacjentek otrzymujących lek doustnie w dawce 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 iniekcje 3 mg i 84,7 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 2,5 mg doustnie ($p = 0,001$).

W odniesieniu do BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej, 82,3 % pacjentek otrzymujących 3 mg leku w iniekcjach podawanych co 3 miesiące odpowiedziało na leczenie po jednym roku w porównaniu do 75,1 % pacjentek otrzymujących produkt doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ($p = 0,02$). Po 2 latach terapii zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD całego bliższego odcinka trzonowego kości udowej stwierdzono u 85,6 % pacjentek otrzymujących iniekcje 3 mg i 77,0 % pacjentek otrzymujących produkt w dawce 2,5 mg doustnie ($p = 0,004$). Odsetek pacjentek, u których doszło do wzrostu 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 iniekcje 3 mg podawane co 3 miesiące i 67,2 % w grupie otrzymującej lek w dawce 2,5 mg na doustnie ($p = 0,007$). 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 obniżenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych zmian w stosunku do stanu wyjściowego wynosiła $-58,6\%$ w przypadku schematu zakładającego dożylnie wstrzykiwanie leku w dawce 3 mg co 3 miesiące oraz $-62,6\%$ w przypadku schematu zakładającego doustne podawanie leku w dawce 2,5 mg na dobę. Co więcej, 64,8 % pacjentek otrzymujących lek w dawce 3 mg co 3 miesiące w iniekcjach 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 lek w dawce 2,5 mg na dobę doustnie. Obniżenie stężenia surowiczego CTX 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

We wstępnym, 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). W badaniu tym 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 leku 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 chorych. 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 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 3-letniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95% CI).

	Placebo (N = 974)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na 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% (od -1,0 do -0,4)	3,36% (3,0–3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy chorych, 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 3-letniego badania dotyczącego złamań MF 4411 (% , 95% CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD poniżej - 2,5 w odcinku lędźwiowym (ang. BMD T-score)

	Placebo (N = 587)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N = 575)
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 klinicznie 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 3. roku	–0,70% (od –1,1 do –0,2)	3,59% (3,1–4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany w dawce codziennej 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 bliższym odcinku trzonowym kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.

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

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

Populacja dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2 i 5.2)

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W wielu badaniach prowadzonych 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 wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki po dożylnym podaniu go 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 wydalone z moczem. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek 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.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Zakres okresu półtrwania leku jest szeroki, a końcowy okres półtrwania mieści się w zakresie 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 leku w osoczu zmniejsza się szybko, osiągając 10 % wartości szczytowych 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 leku w układzie kostnym..

Wydaje się, że sposób wydalania produktu nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych leków (patrz punkt 4.5). Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

Farmakokinetyka w szczególnych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u mężczyzn i u kobiet jest podobna.

Rasa

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

Pacjentki z niewydolnością nerek

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensiem kreatyniny (CLcr).

U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy 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 chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszył się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u osób z bardzo ciężką niewydolnością nerek była oceniana jedynie w niewielkiej grupie chorych 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 chorych z krańcową niewydolnością nerek.

Chorzy z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2)

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby 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 niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież (patrz punkt 4.2 i 5.1)

Brak danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego w tych grupach wiekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działanie mutagenne /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 leku raz na trzy miesiące. W badaniach, w których lek 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 utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy 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-miednicamoczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, ponieważ nie przeprowadzono badań zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Ten produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka (o pojemności 5 ml) wykonana z bezbarwnego szkła typu I z plastikowym zabezpieczeniem końcówki koloru szarego („tip cap”), z PP zakończonym korkiem z gumy chlorobutylowej, zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań.

1 ampułka-strzykawka zawierająca 3 ml roztworu i 1 igła iniekcyjna w tekturowym pudełku.

4 ampułka-strzykawki zawierające 3 ml roztworu i 4 igły iniekcyjne 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

Gdy produkt leczniczy podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej, albo 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania wenflonów i innych urządzeń.

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

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących używania i usuwania strzykawek i innych ostrych materiałów medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawek.
- Wszelkie wykorzystane igły i strzykawki należy umieścić w pojemniku na ostre przyrządy (pojemniki odporne na przebicie).
- Pojemniki te należy przechowywać poza zasięgiem dzieci.
- Nie należy wyrzucać pojemników z wykorzystanymi wyrobami medycznymi do domowego pojemnika na odpady.
- Zapełnione pojemniki należy usuwać zgodnie z lokalnymi wymaganiami lub zgodnie z zaleceniami służby zdrowia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22138

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07/10/2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2016

