

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibandronic acid Accord 3 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułko-strzykawka zawiera w 3 ml roztworu 3 mg kwasu ibandronowego (w postaci jednowodnej soli sodowej).

Każdy ml roztworu zawiera 1 mg kwasu ibandronowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (iniekcji).

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

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

Dawkowanie

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

Pacjenci muszą otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D (patrz punkt 4.4 i punkt 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 co najmniej 5 lat terapii.

Szczególne grupy pacjentów

Chorzy z niewydolnością nerek

Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego do wstrzykiwań u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 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 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.

Chorzy z niewydolnością wątroby

Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2)

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania u dzieci poniżej 18 lat i nie badano kwasu ibandronowego w tej populacji (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 podanie

Należy starać się, aby nie podać kwasu ibandronowego do wstrzykiwań dotętniczo lub obok żyły, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia tkanek.

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 koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym do wstrzykiwań.

Wszyscy chorzy muszą otrzymywać uzupełniające produkty wapnia i witaminy D w odpowiednich dawkach.

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 produktu Ibandronic acid Accord i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zaburzenie czynności nerek

Pacjenci ze współwystępującymi schorzeniami lub stosujący inne leki, mogące wywierać niekorzystne działanie na nerki, w trakcie leczenia powinni być poddawani regularnym kontrolom, zgodnym z zasadami sztuki lekarskiej.

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 lub żuchwy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o bardzo rzadkich przypadkach martwicy kości szczęki lub żuchwy u pacjentów, którym podawano kwas ibandronowy ze wskazań onkologicznych (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia lub nowego cyklu leczenia należy odroczyć u pacjentów z niewygojonymi, otwartymi zmianami w obrębie tkanek miękkich jamy ustnej.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka, zaleca się wykonanie badania stomatologicznego i zabiegów stomatologii zachowawczej oraz przeprowadzenie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia u pacjenta martwicy kości szczęki lub żuchwy, należy uwzględnić następujące czynniki:

- siłę działania produktu leczniczego hamującego resorpcję kości (ryzyko jest większe przy silniejszych związkach), drogę podania (ryzyko jest większe po podaniu pozajelitowym) i skumulowaną dawkę leku działającego na resorpcję kości,
- nowotwór złośliwy, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatie, zakażenie), palenie tytoniu,
- leczenie skojarzone z zastosowaniem: kortykosteroidów, chemioterapii, inhibitorów angiogenezy, radioterapii głowy i szyi,
- nieodpowiednią higienę jamy ustnej, chorobę przyzębia, niedopasowane protezy zębowe, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcję zębów.

Wszystkich pacjentów należy zachęcać, aby podczas leczenia kwasem ibandronowym należycie dbali o higienę jamy ustnej, poddawali się rutynowym kontrolnym badaniom stomatologicznym i natychmiast zgłaszali wszelkie objawy w obrębie jamy ustnej, m.in. ruchomość zębów, ból lub obrzęk, nieogojące się owrzodzenie lub obecność wydzieliny. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać wyłącznie po starannym ich rozważeniu i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podaniu kwasu ibandronowego.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki lub żuchwy, powinien zostać ustalony w oparciu o ścisłą współpracę lekarza prowadzącego ze stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu martwicy kości szczęki lub żuchwy. Do czasu ustąpienia tego stanu oraz, o ile jest to możliwe, zminimalizowania jego czynników ryzyka należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia kwasem ibandronowym.

Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie w związku z długotrwałym leczeniem. Do potencjalnych czynników ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należą: stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, m.in. zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu

sluchowego zewnetrznego nalezy wziac pod uwage u pacjentow przyjmujacych bisfosfoniany, u ktorzych wystepuja objawy w obrębie ucha, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwanie 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. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. 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 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 bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Kwas ibandronowy do wstrzykiwań jest zasadniczo wolny od sodu (ang. sodium free).

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. Kwasu ibandronowego 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

plodności. Badania dotyczące plodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie plodności 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 gałki 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 doustnego stosowania 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 (MF 4411).

W dwuletnim podstawowym badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM16550) ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego 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 nie prowadziła do przerwania leczenia.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zróżnicowane pod kątem częstości. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) bardzo rzadko ($< 1/10000$) nieznana (częstość, której nie można określić na podstawie dostępnych danych). 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 3 mg we wstrzyknięciach co 3 miesiące lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego		Zaostrzenie astmy oskrzelowej	Reakcje nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna /wstrząs*†

Rodzaj układu lub narząd	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipokalcemia†		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			
Zaburzenia oka			Zapalenie oka*†	
Zaburzenia naczyniowe		Zapalenie żył/zapalenie zakrzepowe żył		
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błony śluzowej żołądka, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy/ obrzmienie, pokrzywka	Zespół Stevensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców	Ból kości	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†	Martwica kości szczęki * † Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (reakcja niepożądana związana ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)†
Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy grypopodobne *, zmęczenie	Reakcje w miejscu iniekcji, osłabienie		

*Więcej informacji patrz poniżej

†Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy grypopodobne

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 lub żuchwy

Donoszono o przypadkach martwicy szczęki lub żuchwy, przeważnie u pacjentów onkologicznych leczonych produktami leczniczymi, które hamują resorpcję kości, m.in. kwasem ibandronowym

(patrz punkt 4.4). Przypadki martwicy kości szczęki lub zuchwy zgłaszano po wprowadzeniu kwasu ibandronowego do obrotu.

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 ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez krajowy system zgłaszania wymieniony w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego we strzyknięciach.

Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy możemy oczekiwać, że przedawkowanie dożylniej postaci leku może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotne 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: 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; lek 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 przed menopauzą.

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 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 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 małą 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 deoksyrydynolina, 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 dożylna dawka kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do uzyskania zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Dożylna dawka kwasu ibandronowego prowadziła do obniżenia stężenia w surowicy telopeptydu C łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia i prowadziła 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 biopsji 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

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 iniekcjach po 3 mg podawanych co 3 miesiące

Gęstość mineralna kości (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 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 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 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 z analizy po jednym roku w badaniu BM 16550		Dane z analizy po dwóch latach w badaniu BM 16550	
Średnia względna zmiana względem wartości wyjściowej w % [95% CI]	kwaskwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=377)	kwaskwas ibandronowy w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=365)	kwaskwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=334)	kwaskwas ibandronowy w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=334)
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

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). 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 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 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 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 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 trzyletniego 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 % (-1,1; -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 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.

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)

Kwas 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 wydalany 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.

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 jest w formie 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 wybranych sytuacjach klinicznych

Płeć

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

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.

Chorzy 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 zmniejszał 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 końcową 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 wychwytwowi 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 u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

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 /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-miednica-moczowód).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Kwas octowy, lodowaty
Sodu octan trójwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kwasu ibandronowego w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać z roztworami zawierającymi wapń ani z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań jest wykonana z bezbarwnego szkła, z szarym gumowym korkiem tłoka i kapturkiem ochronnym na końcówkę.

Opakowanie zawiera 1 ampułko-strzykawkę i 1 igłę do wstrzykiwań lub 4 ampułkostrzykawki i 4 igły do wstrzykiwań.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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 wstrzykiwania, jak również zużytą strzykawkę i igłę do wstrzykiwań należy usunąć zgodnie z miejscowymi wymaganiami. 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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

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

EU/1/12/798/005
EU/1/12/798/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopad 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2017 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.01.2023

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>