

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibandronska kislina Mylan 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ibandronske kisline (v obliki natrijevega monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Vsebuje 171,78 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule, s črnilom vtisnjeno oznako "G" nad "I-150" na eni strani tablete in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za vretenčne zlome, učinkovitosti pri zlomih stegeničnega vratu pa niso ugotovili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 150 mg filmsko obložena tableta na mesec. Tableto je priporočeno vzeti na isti datum v mesecu.

Zdravilo Ibandronska kislina Mylan je treba jemati zjutraj na tešče (najmanj 6 ur brez obroka) in 1 uro pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače, ki ni voda (glejte poglavje 4.5) ali zaužitjem drugih peroralnih zdravil ali dodatkov (vključno s kalcijem).

Če bolnica odmerek izpusti, ji je treba svetovati, naj vzame eno 150 mg tableto zdravila Ibandronska kislina Mylan naslednje jutro po tem, ko se spomni, razen če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni.

Bolnica naj nadaljuje jemanje odmerka enkrat na mesec, na prvotno izbrani dan.

Če je naslednji načrtovani odmerek v naslednjih 7 dneh, pa naj bolnica počaka do tega odmerka in nadaljuje z jemanjem ene tablete enkrat na mesec, po prvotnem načrtu. Bolnice ne smejo vzeti dveh tablet v enem tednu.

Če je vnos kalcija in/ali vitamina D s hrano nezadosten, morajo bolnice jemati tudi dodatke kalcija in/ali vitamina D (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Optimalnega trajanja zdravljenja osteoporoze z bifosfonati niso določili. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je pri vsaki posamezni bolnici potrebno periodično oceniti na podlagi ocene koristi zdravljenja z ibandronsko kislino in morebitnih tveganj, še posebej če zdravljenje traja 5 let in več.

Posebne skupine bolnic

Bolnice z ledvično okvaro

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj z ibandronsko kislino uporaba ni priporočljiva za bolnice z očistkom kreatinina pod 30 ml/min (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnicah z blago do zmerno ledvično okvaro, pri katerih je očistek kreatinina enak ali večji od 30 ml/min, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolnice z jetrno okvaro

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Starejše bolnice (> 65 let)

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Ibandronska kislina Mylan pri otrocih, mlajših od 18 let, ni smotna. Ibandronske kisline v tej populaciji niso preučevali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tableto je treba pogoltniti celo, s kozarcem vode (180 ml do 240 ml), bolnica mora pri tem stati ali sedeti pokončno. Vode z visoko vsebnostjo kalcija se ne sme uporabljati. Če obstaja skrb, da je v vodi iz pipe visok delež kalcija (trda voda), je priporočljivo uporabljati ustekleničeno vodo z nizko vsebnostjo mineralov.

- Po zaužitju zdravila Ibandronska kislina Mylan bolnice eno uro ne smejo leči.
- Voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnica zaužije z zdravilom Ibandronska kislina Mylan.
- Bolnice tablet ne smejo žvečiti ali sesati, saj lahko pride do ulceracije žrela.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- hipokalcemija
- nenormalnosti požiralnika, ki podaljšajo čas praznjenja požiralnika, kot npr. striktura ali ahalazija
- nesposobnost stati ali pokončno sedeti vsaj 60 minut

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokalcemija

Pred začetkom zdravljenja z ibandronsko kislino je treba pozdraviti že obstoječo hipokalcemijo. Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov. Pri vseh bolnicah je pomemben zadosten vnos kalcija in vitamina D.

Draženje prebavil

Peroralni bifosfonati lahko povzročijo lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Zaradi možnih dražečih učinkov ter možnega poslabšanja obstoječe bolezni je treba ibandronsko kislino pri bolnicah z aktivnimi obolenji zgornjega dela prebavil (npr. potrjenim Barrettovim požiralnikom, disfagijo, drugimi boleznimi požiralnika, gastritisom, duodenitisom ali razjedami) uporabljati previdno.

Pri bolnicah, ki so prejemale peroralne bifosfonate, so poročali o neželenih učinkih, kot so ezofagitis, razjede požiralnika in erozije požiralnika; le-ti so bili v nekaterih primerih hudi in so zahtevali hospitalizacijo, redko so jih spremljale krvavitve, posledična striktura ali perforacija požiralnika. Tveganje za pojav resnih neželenih učinkov v požiralniku je večje pri bolnicah, ki se ne držijo navodil za uporabo in/ali tistih, ki nadaljujejo z jemanjem peroralnih bifosfonatov tudi po pojavu simptomov, ki kažejo na draženje požiralnika. Bolnice morajo skrbno prebrati navodila za uporabo in jim biti sposobne slediti (glejte poglavje 4.2).

Zdravniki morajo biti med zdravljenjem pozorni na kakršne koli znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku. Bolnicam morajo naročiti naj prenehajo z jemanjem zdravila Ibandronska kislina Mylan in poiščejo zdravniško pomoč, če se pri njih pojavijo disfagija, odinofagija, retrosternalna bolečina ali novonastala ali poslabšana zgaga.

Čeprav v okviru nadzorovanih kliničnih preskušanj niso opazili povečanega tveganja pri uporabi peroralnih bifosfonatov, so v obdobju trženja zdravila poročali o razjedah želodca in dvanajstnika; nekateri primeri so bili hudi in z zapleti.

Ker nesteroidna protivnetna zdravila in disfosfonate povezujejo z draženjem prebavil, je pri sočasnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnicah, ki so prejemale ibandronsko kislino za zdravljenje osteoporoze, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnicah z nezaceljenimi odprtimi lezijami mehkih tkiv v ustih je treba odložiti začetek zdravljenja ali začetek novega ciklusa zdravljenja.

Pri bolnicah s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Mylan priporočljivo opraviti pregled pri zobozdravniku z ustreznimi preventivnimi zobozdravstvenimi ukrepi in oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri vsakem posameznem bolniku.

Pri oceni bolnikovega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnic je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- potentnost zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (večje tveganje pri visoko potentnih učinkovinah), pot uporabe (večje tveganje pri parenteralni uporabi) in kumulativni odmerek zdravila, ki zavira resorpcijo kosti;
- sočasna prisotnost raka ali drugih bolezni (na primer anemije, koagulopatije, okužbe), kajenje;
- sočasno zdravljenje: kortikosteroidi, kemoterapija, zaviralci angiogeneze, obsevanje glave in vratu;
- slaba ustna higiena, parodontalna bolezen, slabo prileganje proteze, zobozdravstvene bolezni v anamnezi, invazivni zobozdravstveni poseg, npr. izdrtje zoba.

Vsem bolnicam je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Ibandronska kislina Mylan skrbijo za dobro ustno higieno in redno opravljajo preglede pri zobozdravniku, v primeru simptomov v ustni votlini, kot so majavost zob, bolečina, oteklina, slabo celjenje ali izcedek iz ran, pa naj takoj obvestijo zdravnika. Invazivne zobozdravstvene posege se lahko med zdravljenjem opravi le po temeljitem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Ibandronska kislina Mylan.

Za bolnike, pri katerih se razvije osteonekroza čeljustnic, morata načrt zdravljenja v tesnem sodelovanju pripraviti lečeči zdravnik in zobozdravnik oziroma oralni kirurg, ki ima izkušnje z zdravljenjem osteonekroze čeljustnic. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Mylan, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanjšega slušnega kanala

Pri zdravljenju z bifosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjšega slušnega kanala, predvsem v povezavi z dolgotrajnim zdravljenjem. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjšega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. O možnosti za osteonekrozo zunanjšega slušnega kanala je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo bifosfonate in imajo simptome bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipični zlomi stegenice

Pri zdravljenju z bifosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekatere bolnice občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnicah, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z bifosfonati, pregledati tudi nasprotno stegenico. Poročali so tudi o počasnem celjenju teh zlomov. Pri bolnicah, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z bifosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posamezno bolnico.

Bolnicam je treba svetovati, naj v času zdravljenja z bifosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsako bolnico z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Ledvična okvara

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj ibandronska kislina ni priporočljiva pri bolnicah z očistkom kreatinina pod 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Galaktozna intoleranca

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s hrano

Peroralna biološka uporabnost ibandronske kisline je v prisotnosti hrane večinoma zmanjšana. Še posebej pripravki, ki vsebujejo kalcij, vključno z mlekom, in druge večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), lahko vplivajo na absorpcijo ibandronske kisline, kar je v skladu z ugotovitvami študij na živalih. Zato morajo bolnice jemati ibandronsko kislino zjutraj na tešče (vsaj 6 ur brez obroka), po zaužitju ibandronske kisline pa morajo biti še 1 uro tešče (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Presnovna medsebojna delovanja niso verjetna, ker ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450 (glejte poglavje 5.2). Ibandronska kislina se izloča le skozi ledvice in ni podvržena biotransformaciji.

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), lahko vplivajo na absorpcijo ibandronske kisline. Bolnice torej ne smejo jemati drugih peroralnih zdravil najmanj 6 ur pred zaužitjem zdravila Ibandronska kislina Mylan ter še 1 uro po zaužitju ne smejo jemati drugih peroralnih zdravil.

Acetilsalicilna kislina in NSAR

Ker so acetilsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs) in bifosfonati povezani z draženjem prebavil, je med sočasnim dajanjem potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Antagonisti histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralci protonske črpalke

Od več kot 1500 bolnic, vključenih v študijo BM 16549, ki je primerjala mesečno jemanje ibandronske kisline z dnevnim, je po enem letu 14 % bolnic uporabljalo antagoniste histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralce protonske črpalke, po dveh letih pa 18 % bolnic. Pri teh bolnicah je bila incidenca neželenih učinkov na zgornja prebavila podobna pri tistih, ki so se zdravile z ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec in tistih, ki so prejemale 2,5 mg ibandronske kisline vsak dan.

Pri zdravih moških prostovoljcih in pri ženskah po menopavzi je intravenska uporaba ranitidina povzročila povečanje biološke uporabnosti ibandronske kisline za približno 20 %, verjetno zaradi zmanjšane kislosti v

želodcu. Ker pa je to povečanje v razponu normalne variabilnosti biološke uporabnosti ibandronske kisline, ni potrebna prilagoditev odmerka, če bolnice jemljejo zdravilo Ibandronska kislina Mylan skupaj z antagonistami histaminskih receptorjev H₂ ali z drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki zvišujejo pH vrednost v želodcu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Ibandronska kislina Mylan lahko uporabljajo samo ženske po menopavzi, ženske v rodni dobi pa ga ne smejo uporabljati.

Ni zadostnih podatkov o uporabi ibandronske kisline pri nosečnicah. Študije na podganah so pokazale določen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Ibandronska kislina Mylan se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale navzočnost majhnih koncentracij ibandronske kisline v mleku po njeni intravenski uporabi.

Zdravila Ibandronska kislina Mylan se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

O vplivu ibandronske kisline pri ljudeh ni podatkov. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, v katerih so ibandronsko kislino dajali peroralno, je le-ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevniških odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmkokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da ibandronska kislina nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najbolj resni poročani neželeni učinki so anafilaktične reakcije/šok, atipični zlomi stegenice, osteonekroza čeljustnic, draženje prebavil in vnetje oči (glejte odstavek "Opis izbranih neželenih učinkov" in poglavje 4.4).

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili artralgijski in simptomi, podobni gripi. Ti simptomi so značilno povezani s prvim odmerkom, ponavadi so kratkotrajni, blagi do zmerno močni in ponavadi izginejo z nadaljevanjem zdravljenja brez posegov v samo zdravljenje (glejte poglavje "Bolezen, podobna gripi").

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje popoln seznam znanih neželenih učinkov. Varnost peroralnega zdravljenja z ibandronsko kislino 2,5 mg na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1251 bolnicah, pri čemer je velika večina bolnic sodelovala v osrednji triletni študiji zlomov (MF 4411).

V dveletni študiji pri ženskah po menopavzi z osteoporozo (BM 16549) je bila celokupna varnost ibandronske kisline v odmerku 150 mg enkrat na mesec podobna varnosti ibandronske kisline v odmerku 2,5 mg na dan. Celotni delež bolnic, pri katerih se je pojavil neželeni učinek, je bil 22,7 % za ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec po enem letu in 25,0 % po dveh letih. V večini primerov prekinitve zdravljenja ni bila potrebna.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MeDRA. Pogostnost pojavljanja je opredeljena z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V posameznih razvrstitvah po pogostnosti so neželeni učinki navedeni po podajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ženskah po menopavzi, ki so v študijah faze III BM16549 in MF4411 ter po prihodu zdravila na trg prejemale ibandronsko kislino 150 mg enkrat mesečno ali ibandronsko kislino 2,5 mg na dan.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema		poslabšanje astme	preobčutljivostna reakcija	anafilaktična reakcija/šok ^{**}
Bolezni živčevja	glavobol	omotica		
Očesne bolezni			vnetje oči ^{**}	
Bolezni prebavil	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea	ezofagitis, vključno z ezofagealnimi ulceracijami ali zožitvami ter disfagijo, bruhanje, flatulenca	duodenitis	
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj		angioedem, edem obraza, urtikarija	Stevens-Johnsonov sindrom ⁺ , multiformni eritem ⁺ , bulozni dermatitis ⁺
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči, mišičnoskeletna otrplost	bolečine v hrbtu	atipični subtrohanterni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice ^{**}	osteonekroza čeljustnic ^{**} , osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bifosfonatov)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi [*]	utrujenost		

* Za nadaljnje informacije glejte spodnje besedilo.

⁺ Odkrito v obdobju trženja zdravila

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v prebavilih

Bolnice z anamnezo bolezni prebavil, vključno s peptično razjedo brez nedavne krvavitve ali hospitalizacije in bolnice z dispepsijo ali refluksom, urejenim z zdravili, so bile vključene v študijo z odmerjanjem enkrat mesečno. Razlik v incidenci neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil pri teh bolnicah glede na jemanje 150 mg enkrat mesečno ali 2,5 mg enkrat dnevno ni bilo.

Gripi podobna bolezen

Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, vključno z mialgijo, atralgijo, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenostjo, navzeo, izgubo apetita ali bolečino v kosteh.

Osteonekroza čeljusti

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnicah z rakom, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo resorpcijo kosti, kot je ibandronska kislina (glejte poglavje 4.4). Pri zdravljenju z ibandronsko kislino so poročali o primerih osteonekroze čeljustnic v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Vnetje oči

Pri zdravljenju z ibandronsko kislino, so poročali o vnetnih stanjih oči, kot so uveitis, episkleritis, skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali dokler niso ibandronske kisline ukiniteli.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z intravensko obliko ibandronske kisline so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoka, vključno s smrtnim izidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih podatkov o zdravljenju prevelikega odmerjanja ibandronske kisline ni na voljo.

Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko peroralno odmerjanje povzroči neželene učinke v zgornjem delu prebavil (na primer želodčne težave, dispepsijo, ezofagitis, gastritis in ulkus) ali hipokalcemijo. Za vezavo ibandronske kisline morajo bolnice zaužiti mleko ali antacide, neželene učinke pa zdravimo simptomatsko. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika ne smemo izzvati bruhanja, bolnica pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti, bifosfonati, oznaka ATC: M05B A06

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina je visoko učinkovit bifosfonat iz skupine dušik vsebujočih bifosfonatov, ki selektivno delujejo na kostno tkivo in specifično zavirajo osteoklastno aktivnost brez neposrednega vpliva na proces tvorbe kosti. Ibandronska kislina ne vpliva na zbiranje osteoklastov. Ibandronska kislina povzroči progresivno čisto povečanje kostne mase in zmanjša incidenco zlomov, tako da pri ženskah po menopavzi zmanjša povečano razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in ga približa razmerju pred menopavzo.

Farmakodinamični učinki

Farmakodinamski učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja spolnih žlez, retinoidov, tumorjev ali ekstraktov tumorjev. Pri mladih (hitro rastočih) podganah je prav tako prišlo do zaviranja endogene resorpcije kosti, kar je v primerjavi z nezdravljenimi živalmi povečalo normalno kostno maso.

Živalski modeli potrjujejo, da je ibandronska kislina visoko učinkovit zaviralec osteoklastne aktivnosti. Pri rastočih podganah niso našli dokazov o motnji mineralizacije tudi pri odmerkih, ki so bili 5.000-krat večji od odmerkov, potrebnih za zdravljenje osteoporoze.

Tako dnevno kot intermitentno (s podaljšanimi premori brez odmerkov) dolgotrajno dajanje zdravila podganam, psom in opicam je bilo povezano s tvorbo nove kosti normalne kakovosti, mehanska moč pa je bila ohranjena ali celo povečana tudi pri toksičnih odmerkih. Pri ljudeh je bila učinkovitost tako dnevna kot intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9 do 10-tedenskim premorom brez odmerka potrjena v kliničnem preskušanju (MF 4411), v katerem je ibandronska kislina dokazala učinkovitost proti zlomom.

Pri živalskih modelih je ibandronska kislina povzročila biokemične spremembe, ki kažejo na od odmerka odvisno zaviranje resorpcije kosti, vključno s supresijo urinarnih biokemičnih označevalcev razgradnje kostnega kolagena (npr. deoksipiridinolin in navzkrižni N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

V fazi I. bioekvivalenčne študije pri 72 ženskah po menopavzi, ki so prejemale 150 mg zdravila peroralno vsakih 28 dni, skupno štiri odmerke, je bila inhibicija serumskega CTX po prvem odmerku opazna že 24 ur po odmerku (mediana inhibicije 28 %) z mediano maksimalne inhibicije (69 %), opaženo 6 dni pozneje. Po tretjem in četrtem odmerku je bila mediana maksimalne inhibicije 6 dni po odmerku 74 %, z zmanjšanjem na mediano inhibicije 56 % po 28 dneh po četrtem odmerku. Brez nadaljnega odmerjanja pride do izgube supresije biokemičnih označevalcev resorpcije kosti.

Klinična učinkovitost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotični zlom, moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, na primer nizko mineralno kostno gostoto (MKG), starost, obstoj predhodnih zlomov, zlomi v družinski anamnezi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Ibandronska kislina v odmerku 150 mg enkrat na mesec

Mineralna kostna gostota (MKG)

Ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec se je v povišanju MKG izkazalo za najmanj enako učinkovita kot ibandronska kislina 2,5 mg na dan v dveletni dvojno slepi, multicentrični študiji (BM 16549) pri ženskah z osteoporozo v menopavzi (izhodiščna T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod -2,5 SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki študije po dveh letih (preglednica 2).

Preglednica 2: Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti MKG ledvene hrbtenice, kolka, femoralnega vratu in trohantra po enem letu (primarna analiza) in po dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16549

	Eoletni podatki iz študije BM 16549		Dveletni podatki iz študije BM 16549	
	ibandronska kislina 2,5 mg na dan (N=318)	ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec (N=320)	ibandronska kislina 2,5 mg na dan (N=294)	ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec (N=291)
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95% interval zaupanja]				
MKG ledvene hrbtenice L2-L4	3,9 [3,4; 4,3]	4,9 [4,4; 5,3]	5,0 [4,4; 5,5]	6,6 [6,0; 7,1]
MKG kolka	2,0 [1,7; 2,3]	3,1 [2,8; 3,4]	2,5 [2,1; 2,9]	4,2 [3,8; 4,5]
MKG femoralnega vratu	1,7 [1,3; 2,1]	2,2 [1,9; 2,6]	1,9 [1,4; 2,4]	3,1 [2,7; 3,6]
MKG trohantra	3,2 [2,8; 3,7]	4,6 [4,2; 5,1]	4,0 [3,5; 4,5]	6,2 [5,7; 6,7]

Ibandronska kislina v odmerku 150 mg enkrat na mesec se je izkazala za boljšo od ibandronske kisline v odmerku 2,5 mg na dan kar zadeva povečanje vrednosti MKG za ledveno hrbtenico v prospektivno načrtovani analizi, opravljeni po enem letu, $p=0,002$, in po dveh letih, $p<0,001$.

Po enem letu (primarna analiza) se je 91,3 % ($p=0,005$) bolnicam, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec, MKG ledvene hrbtenice povečala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti (bolnice, odzivne na povišanje MKG), v primerjavi s 84,0 % bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 2,5 mg na dan. Po dveh letih je bilo odzivnih 93,5 % ($p=0,004$) bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec, in 86,4 % bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 2,5 mg enkrat na dan.

MKG kolka se po enem letu povečala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 90,0 % ($p<0,001$) bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec in 76,7 % bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 2,5 mg na dan. Po dveh letih se je MKG kolka povečala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti pri 93,4 % ($p<0,001$) bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec, in 78,4 % bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 2,5 mg na dan.

Če pa upoštevamo strožji kriterij, ki združuje MKG ledvene hrbtenice in kolka, je bilo po enem letu odzivnih 83,9 % ($p < 0,001$) bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec, in 65,7 % bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 2,5 mg na dan. Po dveh letih pa je 87,1 % ($p < 0,001$) bolnic, ki so prejemale 150 mg na mesec in 70,5 % bolnic, ki so prejemale 2,5 mg na dan, zadostilo kriterijem za odzivnost.

Biokemični označevalci kostne premene

Klinično pomembno zmanjšanje serumskih vrednosti CTX so opazili ob merjenju v vseh časovnih obdobjih, t.j. po 3, 6, 12 in 24 mesecih. Po enem letu (primarna analiza) je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti za ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec -76 %, za ibandronsko kislino v odmerku 2,5 mg na dan pa -67 %. Po dveh letih je bila mediana relativne spremembe -68 % za mesečno odmerjanje 150 mg in -62 % za dnevno odmerjanje 2,5 mg.

Po enem letu je bilo odzivnih 83,5 % ($p = 0,006$) bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec, in 73,9 % bolnic, ki so jo prejemale v odmerku 2,5 mg enkrat na dan, odzivnost so definirali kot ≥ 50 % zmanjšanje od izhodiščne vrednosti. Po dveh letih je bilo odzivnih 78,7 % ($p = 0,002$) bolnic, ki so prejemale ibandronsko kislino v odmerku 150 mg enkrat na mesec in 65,6 % bolnic, ki so jemale 2,5 mg enkrat na dan.

Na podlagi rezultatov študije BM 16549 pričakujemo, da je ibandronska kislina v odmerku 150 mg enkrat na mesec najmanj enako učinkovita pri preprečevanju zlomov kot ibandronska kislina v odmerku 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina v odmerku 2,5 mg enkrat na dan

V prvotno triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določenih radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronsko kislino so bolnice vzele 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let po menopavzi, in ki so imele MKG ledvene hrbtenice 2 do 5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu [L1-L4] ter so imele od 1 do 4 predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost zdravljenja so proučevali pri 2928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Po 2 letih so opazili zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % ($p = 0,0006$). Po enem letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomom je trajal med celotno študijo. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo.

Incidenca kliničnih zlomov vretenc je bila značilno zmanjšana za 49 % ($p = 0,011$). Močan vpliv na zlome vretenc se je kazal tudi s statistično značilno manjšo izgubo telesne višine v primerjavi s placebom ($p < 0,0001$).

Preglednica 3: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95 % IZ)

	Placebo (N=974)	Ibandronska kislina 2,5 mg na dan (N=977)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		62 % (40,9; 75,1)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		49 % (14,03; 69,49)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Učinek zdravljenja z ibandronsko kislino so nadalje proučevali v analizi podskupine bolnic, katerih T-vrednost MKG ledvene hrbtenice je bila na začetku zdravljenja pod -2,5. Zmanjšanje relativnega tveganja za zlome vretenc je bilo zelo skladno s tistim, ki so ga opazili v celotni populaciji.

Preglednica 4: Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95 % interval zaupanja) za bolnice, ki so imele na začetku zdravljenja T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod -2,5.

	Placebo (N=587)	Ibandronska kislina 2,5 mg na dan (N=575)
Zmanjšanje relativnega tveganja za nove zlome vretenc (določeno morfometrično)		59 % (34,5; 74,3)
Incidenca novih zlomov vretenc (določeno morfometrično)	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Zmanjšanje relativnega tveganja za klinične zlome vretenc		50 % (9,49; 71,91)
Incidenca kliničnih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost za ledveno hrbtenico po 3 letih	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
MKG – povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost kolka po 3 letih	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

V celotni populaciji bolnic v študiji MF4411 niso opazili zmanjšanja nevretenčnih zlomov, ugotovili pa so, da je bila ibandronska kislina enkrat na dan učinkovita pri podskupini bolnic z visokim tveganjem (T-vrednost MKG stegneničnega vratu pod -3,0), kjer se je tveganje za nevretenčne zlome zmanjšalo za 69 %.

Vsakodnevno zdravljenje z odmerkom 2,5 mg je povzročilo progresivno povečanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

Porast MKG ledvene hrbtenice je po 3 letih v primerjavi s placebom znašal 5,3 %, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pa 6,5 %. V primerjavi z izhodiščno vrednostjo je porast mineralne kostne gostote znašal 2,8 % za stegnenični vrat, 3,4 % za kolk in 5,5 % za trohanter.

Biokemični označevalci kostne premene (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovan vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo so dosegli po 3 do 6 mesecih. Klinično pomembno 50 % zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne resorpcije so opazili že en mesec po začetku zdravljenja z ibandronsko kislino v odmerku 2,5 mg.

Po prekinitvi zdravljenja je ponovno prišlo do patoloških vrednosti (enakih kot pred začetkom zdravljenja) zvišane kostne resorpcije, povezanih z osteoporozo po menopavzi. Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk po menopavzi je pokazala normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Ibandronske kisline niso preučevali v pediatrični populaciji, zato za to starostno skupino ni na voljo podatkov o učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Primarni farmakološki učinki ibandronske kisline na kosti niso neposredno povezani z dejanskimi plazemskimi koncentracijami, kar so pokazale številne študije pri živalih in ljudeh.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je absorpcija ibandronske kisline v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta hitra, plazemske koncentracije naraščajo do peroralnega vnosa 50 mg v odvisnosti od odmerka, pri večjih vnosih pa so opazili večje poraste plazemskih koncentracij od sorazmernih z odmerkom. Najvišje plazemske koncentracije so bile na tešče dosežene v času od 0,5 ure do 2 ur (mediana časa 1 ura), absolutna biološka uporabnost zdravila je bila okoli 0,6 %. Obseg absorpcije je pri sočasnem jemanju hrane ali pijače (druge kot voda) zmanjšan. Pri sočasnem jemanju ibandronske kisline s standardnim zajtrkom se biološka uporabnost zmanjša za okoli 90 % v primerjavi z biološko uporabnostjo, ki so jo opazili pri bolnicah na tešče. Če bolnica vzame ibandronsko kislino 60 minut pred prvim obrokom, biološka uporabnost ni pomembno zmanjšana. Če zaužije hrano in pijačo, preden je minilo 60 minut od jemanja ibandronske kisline, sta zmanjšana biološka uporabnost in porast MKG.

Porazdelitev

Po prvotni sistemski izpostavljenosti se ibandronska kislina hitro veže v kostno tkivo ali pa se izloči z urinom. Pri ljudeh znaša navidezni končni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka v krvnem obtoku. Vežava na plazemske beljakovine pri ljudeh je približno 85 % do 87 % (določeno *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah), zato je medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja malo verjetno.

Biotransformacija

Ni dokazov o presnovi ibandronske kisline pri živalih ali pri ljudeh.

Izločanje

Absorbirani delež ibandronske kisline se iz sistema krvnega obtoka v kostno tkivo odstrani z absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah po menopavzi), preostanek pa se izloči v nespremenjeni obliki skozi ledvice. Neabsorbirani delež ibandronske kisline se izloči nespremenjen z blatom.

Razpon opaženih navideznih razpolovnih časov je širok. Navidezni končni razpolovni čas je na splošno v razponu od 10 do 72 ur. Ker so izračunane vrednosti v veliki meri odvisne od trajanja študije, uporabljenega odmerka in občutljivosti metode, je pravi končni razpolovni čas verjetno precej daljši, kar je skupno vsem bifosfonatom. Zgodnje plazemske koncentracije hitro padejo, 10 % največje vrednosti dosežejo 3 ure po intravenski uporabi oziroma 8 ur po peroralni uporabi.

Skupni očistek ibandronske kisline je majhen, povprečna vrednost znaša od 84 do 160 ml/min. Ledvični očistek (okoli 60 ml/min pri zdravih ženskah po menopavzi) znaša okoli 50 do 60 % celotnega očistka in je povezan s kreatininskim očistkom. Razlika med navideznim celokupnim in ledvičnim očistkom kaže na prevzem v kostno tkivo.

Pot izločanja ne vključuje znanih kislih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin. Dodatno ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

Biološka uporabnost in farmakokinetika ibandronske kisline sta pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Za klinično pomembne medetnične razlike v razpoložljivosti ibandronske kisline med Azijci in Kavkazijci ni dokazov. Na voljo je zelo malo podatkov za bolnike afriškega porekla.

Bolnice z ledvično okvaro

Ledvični očistek ibandronske kisline pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare je v linearni odvisnosti od kreatinskega očistka.

Za bolnice z blago ali zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina (CL_{cr}) enak ali večji od 30 ml/min), prilagajanje odmerkov ni potrebno, kar se je pokazalo v študiji BM 16549, kjer je večina bolnic imela blago do zmerno ledvično okvaro.

Bolnice s hudo ledvično okvaro (CL_{cr} manjši kot 30 ml/min), ki so prejemale peroralno 10 mg ibandronske kisline na dan 21 dni, so imeli 2 do 3-krat višje plazemske koncentracije kot osebe z normalno ledvično funkcijo. Celokupni očistek ibandronske kisline pa bil pri teh bolnicah 44 ml/min. Po intravenskem dajanju 0,5 mg odmerka zdravila se je pri bolnicah s hudo ledvično okvaro celokupni očistek zmanjšal za 67 %, ledvični očistek za 77 % in neledvični očistek za 50 %. Zaradi povečane izpostavljenosti pa ni prišlo do zmanjšane prenašanja zdravila. Zaradi omejenih kliničnih izkušenj jemanje ibandronske kisline pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4). Farmakokinetike ibandronske kisline pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki jih niso zdravili s hemodializo, niso proučevali. Farmakokinetika ibandronske kisline pri tej skupini bolnic ni znana, ibandronske kisline pri njih ne smemo uporabljati.

Bolnice z jetrno okvaro (glejte poglavje 4.2)

Za bolnice z jetrno okvaro za ibandronske kisline ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra niso pomembna za očistek ibandronske kisline, ker se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnice z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejše bolnice (glejte poglavje 4.2)

Multivariantna analiza je pokazala, da starost za vse preizkušane farmakokinetične parametre ni bila neodvisen dejavnik. Ker se ledvična funkcija z leti zmanjšuje, je to edini dejavnik, ki ga je treba upoštevati (glejte poglavje o ledvični okvari).

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

Ni podatkov o uporabi ibandronske kisline pri tej skupini bolnikov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksične učinke, npr. znake okvare ledvic, so opazili pri psih samo pri izpostavljenosti, ki je močno presežala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Mutagenost in kancerogenost:

Niso opazili nobenih znakov kancerogenosti. Študije genotoksičnosti ne kažejo genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Pri podganah in kuncih, ki so peroralno prejemale ibandronske kisline, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja. Pri ekstrapolaciji izpostavljenosti, ki je 35-krat presežala izpostavljenost pri človeku, niso opazili škodljivih vplivov na razvoj pri F_1 potomcih podgan. V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah s peroralnim dajanjem je vpliv na plodnost predstavljala povečana izguba pred vgnezditevijo pri odmerkih 1 mg/kg/dan ali večjih. V študijah razmnoževanja pri podganah, ki so intravensko prejemale ibandronske kisline, je ibandronska kislina v odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan zmanjšala število semenčic in pri odmerkih 1 mg/kg/dan zmanjšala plodnost samcev ter pri odmerkih 1,2 mg/kg/dan pa plodnost pri samicah. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (bifosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija), in povečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
povidon
mikrokristalna celuloza
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hidroksipropilceluloza
makrogol 3350
makrogol 400
titanov dioksid (E171)

Tiskarsko črnilo:

šelak – 45 %
črni železov oksid
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA-Al-PVC/Al pretisni omoti z velikostmi pakiranj po 1, 3, 6 in 12 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust farmacevtskih izdelkov v okolje je treba zmanjšati na najnižjo možno raven.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00751/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.05.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 15.12.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.11.2018