

1. IME ZDRAVILA

Ibandronska kislina Synthron 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 163 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so bele do sivo bele barve, podolgovate bikonveksne oblike, dolge 14 mm z oznako "I9BE" na eni strani in "150" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri ženskah v postmenopavzi s povečanim tveganjem za zlome (glejte poglavje 5.1).

Dokazano je bilo zmanjšanje tveganja za zlome vretenc, učinkovitosti pri zlomih stegneničnega 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 Synthron je treba vzeti zjutraj na prazen želodec (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 bolnik odmerek izpusti, mu je treba svetovati, naj vzame eno 150 mg tableto zdravila Ibandronska kislina Synthron naslednje jutro potem, ko se spomni, razen če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni.

Bolnik naj nadaljuje jemanje odmerka enkrat na mesec na prvotno izbrani dan. Če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni, naj bolnik počaka do tega odmerka in nadaljuje jemanje ene tablete enkrat na mesec po prvotnem načrtu.

Bolnik ne sme vzeti dveh tablet v enem tednu.

Če vnos s hrano ni zadosten, morajo bolniki prejemati dodatke kalcija in/ali vitamina D (glejte poglavji 4.4 in poglavje 4.5).

Optimalno trajanje zdravljenja osteoporoze z difosfonati še ni določeno. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Synthron filmsko obložene tablete je treba periodično ponovno oceniti glede na koristi in tveganja za posameznega bolnika, še posebej po 5 letih ali več uporabe.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo Ibandronska kislina Synthron pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 30 ml/min zaradi omejenih kliničnih izkušenj ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2).

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro, ki imajo očistek kreatinina enak ali večji kot 30 ml/min, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Jetrna okvara

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba ibandronske kisline pri otrocih mlajših od 18 let ni smotrna. Ibandronske kisline pri tej populaciji bolnikov niso proučevali (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

- Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode (180 do 240 ml), bolnik mora pri tem stati ali pokončno sedeti. Vode z visoko koncentracijo 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 Synthron bolniki 1 uro ne smejo leči.
- Voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnik zaužije z zdravilom Ibandronska kislina Synthron.
- Bolniki tablet ne smejo žvečiti ali sesati, ker lahko pride do ulceracije žrela.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za ibandronsko kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1..
- Hipokalcemija.
- Nenormalnosti požiralnika, ki podaljšajo praznjenje požiralnika, kot npr. striktura ali ahalazija.
- Nesposobnost stati ali pokončno sedeti vsaj 60 minut.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokalcemija

Obstoječo hipokalcemijo je treba odpraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Synthron. Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov. Zadosten vnos kalcija in vitamina D je pomemben za vse bolnike.

Bolezni prebavil

Peroralni difosfonati lahko povzročijo lokalno draženje sluznice zgornjega dela prebavil. Zaradi možnih dražečih učinkov ter možnega poslabšanja predhodne bolezni je potrebno zdravilo Ibandronska kislina Synthron pri bolnikih z aktivnimi obolenji zgornjega dela prebavil (npr. potrjenim Barrettovim požiralnikom, disfagijo, drugimi boleznimi požiralnika, gastritisom, duodenitisom ali razjedami) uporabljati previdno.

Pri bolnikih, ki so prejeli peroralne difosfonate, 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 ali posledična striktura ali perforacija požiralnika. Tveganje za hude neželene učinke v požiralniku je večje pri bolnikih, ki se ne držijo navodil za uporabo in/ali, ki peroralne difosfonate po pojavu simptomov draženja požiralnika jemljejo še naprej. Bolniki morajo skrbno prebrati navodila za uporabo in jim biti sposobni slediti (glejte poglavje 4.2). Zdravniki morajo biti pozorni na znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku,

bolnikom pa je treba naročiti, da naj v primeru če se pri njih pojavijo disfagija, odinofagija, retrosternalna bolečina ali novonastala ali poslabšana zgaga, prekinijo zdravljenje z zdravilom Ibandronska kislina Synthron in poiščejo zdravniško pomoč.

Čeprav v okviru nadzorovanih kliničnih preskušanj niso opazili povečanega tveganja pri uporabi peroralnih difosfonatov, so v obdobju po prihodu na trg poročali o razjedah želodca in dvanajstnika; nekateri primeri so bili hudi in z zapleti.

Ker nesteroidna protivnetna zdravila in difosfonate povezujejo z gastrointestinalnim draženjem, je pri sočasnem peroralnem jemanju teh zdravil potrebna previdnost.

Osteonekroza čeljustnic

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ibandronska kislina Synthron za zdravljenje osteoporoze, so v obdobju po prihodu zdravila na trg zelo redko poročali o osteonekrozi čeljustnic (glejte poglavje 4.8).

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

Pri bolnikih s spremljajočimi dejavniki tveganja je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ibandronska kislina Synthron priporočljivo opraviti zobozdravniški pregled 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 bolnikom je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom Ibandronska kislina Synthron 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 temeljitnem razmisleku, zlasti se jim je treba izogibati v času blizu termina prejema zdravila Ibandronska kislina Synthron.

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 Synthron, dokler se stanje ne popravi in zmanjša vpliv ostalih dejavnikov tveganja, če je to mogoče.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala, večinoma pri dolgoročnem zdravljenju. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba in poškodba. Možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejema bisfosfonate in pri katerih se pojavljajo simptomi bolezni ušesa, vključno s kroničnimi vnetji ušesa.

Atipični zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati so poročali o atipičnih subtrohanternih in diafiznih zlomih stegenice, zlasti pri bolnikih, ki so dolgo prejeli zdravila proti osteoporozi. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavijo kjerkoli na stegenici, od spodnje strani malega trohanterja do tik nad

suprakondilarno razširitvijo. Ti zlomi nastanejo po majhni travmi ali brez travme, pri nekaterih bolnikih pa se pojavi bolečina v stegnu ali dimljah, pogosto povezana s slikovnimi značilnostmi stresnih zlomov, ki traja več tednov ali mesecev, preden pride do popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki so prejeli difosfonate, in pri katerih se je pojavil zlom diafize stegenice, pregledati tudi kontralateralno stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipični zlom stegenice je treba po oceni bolnika pretehtati možnost prekinitve zdravljenja z difosfonati na podlagi ocene tveganja in koristi pri posameznem bolniku.

Med zdravljenjem z difosfonati je treba bolnikom svetovati, da poročajo o kakršni koli bolečini v stegnu, kolku ali dimljah, vse bolnike, pri katerih se pojavijo ti simptomi, pa je treba pregledati in ugotoviti, ali imajo nepopoln zlom stegenice.

Ledvična okvara

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj zdravila Ibandronska kislina Synthron ne priporočamo bolnikom, ki imajo kreatininski očistek manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje med zdravilom in hrano

Peroralna biološka uporabnost ibandronske kisline je v prisotnosti hrane večinoma zmanjšana. Posebno 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 bolniki biti tešči (vsaj 6 ur brez obroka) preden vzamejo zdravilo Ibandronska kislina in ostati tešči še 1 uro po zaužitju tega zdravila (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 z renalno ekskrecijo 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 zdravila Ibandronska kislina Synthron, zato bolniki najmanj 6 ur pred zaužitjem zdravila Ibandronska kislina Synthron ter še 1 uro po tem ne smejo jemati drugih peroralnih zdravil.

Acetilsalicilna kislina in nesteroidna protivnetna zdravila

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

Antagonisti histaminskih receptorjev H2 in zaviralci protonске črpalke

Od več kot 1.500 bolnikov, vključenih v študijo BM 16549, ki je primerjala mesečno jemanje ibandronske kisline z dnevno, je po enem letu 14 % bolnikov uporabljalo antagoniste histaminskih receptorjev H2 ali zaviralce protonске črpalke, po dveh letih pa 18 % bolnikov. Pri teh bolnikih je bila pojavnost dogodkov v zgornjem delu prebavil podobna kot pri tistih, ki so se zdravili z ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec ali ibandronsko kislino 2,5 mg vsak dan.

Pri zdravih moških prostovoljcih in ženskah v postmenopavzi je intravensko apliciran ranitidin zvečal biološko uporabnost ibandronske kisline za približno 20 %, kar je verjetno posledica zmanjšane kislosti želodca. Ker je to zvečanje v mejah normalne variabilnosti biološke uporabnosti zdravila Ibandronska kislina Synthron, pri sočasnem jemanju le-tega z antagonisti histaminskih receptorjev H2 ali drugimi

zdravilnimi učinkovinami, ki zvečajo pH želodca, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Ibandronska kislina Synthron lahko uporabljajo samo ženske v postmenopavzi, 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 Synthron se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina zdravila Ibandronska kislina Synthron. Zdravila Ibandronska kislina Synthron 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 ta zmanjšala plodnost. V študijah pri podganah z uporabo intravenske poti je ibandronska kislina zmanjšala plodnost pri velikih dnevnih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Glede na farmakodinamske in farmakokinetične lastnosti ter poročane neželene učinke pričakujemo, da zdravilo Ibandronska kislina Synthron 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, vnetje oči (glejte odstavek »Opis izbranih neželenih učinkov« in poglavje 4.4).

Najpogostejše poročani neželeni učinki so 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 odstavek »Bolezen, podobna gripi«).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V preglednici 1 je celoten seznam znanih neželenih učinkov. Varnost peroralnega zdravljenja z ibandronsko kislino 2,5 mg na dan so ocenili pri 1.251 bolnikih, zdravljenih v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah; velika večina bolnikov je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411).

V dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v postmenopavzi (BM 16549) je bila celokupna varnost zdravila ibandronske kisline 150 mg enkrat na mesec in ibandronske kisline 2,5 mg enkrat na dan podobna. Celoten delež bolnikov, pri katerih se je pojavil neželeni učinek, je bil 22,7 % za zdravilo ibandronske kisline 150 mg enkrat na mesec po enem letu in 25,0 % po dveh letih. V večini primerov prekinitev zdravljenja ni bila potrebna.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA. Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), z neznano pogostnostjo (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ženskah v postmenopavzi, ki so v študijah faze III BM16549 ter MF4411 in po prihodu zdravila na trg prejemale ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec 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*†
Presnovne in prehranske motnje		hipokalcemija†		
Bolezni živčevja	glavobol	omotica		
Očesne bolezni			vnetje očesa*†	
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 subtrohanarni zlomi stegenice in zlomi diafize stegenice †	osteonekroza čeljustnic*†, osteonekroza zunanega slušnega kanala (neželeni učinek skupine bisfosfonatov)†
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolezen, podobna gripi*	utrujenost		

* Glejte dodatne informacije spodaj

† Ugotovljeno po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v prebavilih

Bolniki z anamnezo bolezni prebavil, vključno s peptično razjedo brez nedavne krvavitve ali hospitalizacije in bolniki z dispepsijo ali refluksom, urejenim z zdravili, so bili vključeni v študijo z odmerjanjem enkrat na mesec. Razlik v incidenci neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil pri teh bolnikih glede na jemanje 150 mg enkrat na mesec ali 2,5 mg enkrat na dan ni bilo.

Bolezen, podobna gripi

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

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih 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 očesa

Pri uporabi ibandronske kisline so poročali o vnetjih očesa, kot so uveitis, episkleritis in skleritis. V nekaterih primerih ti dogodki niso prenehali, dokler se uporaba ibandronske kisline ni končala.

Anafilaktična reakcija/šok

Pri bolnikih, zdravljenih z ibandronsko kislino, dano intravensko, so poročali o primerih anafilaktične reakcije/šoku, vključno z dogodki 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 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 informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja z zdravilom Ibandronska kislina Synthon ni na voljo. Glede na podatke o tej skupini učinkovin lahko preveliko peroralno odmerjanje povzroči neželene učinke v zgornjem delu prebavil (kot so razdražen želodec, dispepsija, ezofagitis, gastritis ali razjeda) ali hipokalcemijo. Za vezavo zdravila Ibandronska kislina Synthon je treba zaužiti mleko ali antacide, neželene učinke pa zdravimo simptomatično. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika bruhanja ne smemo izzvati, bolnik pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, difosfonati.
Oznaka ATC: M05B A06.

Mehanizem delovanja

Ibandronska kislina je visoko učinkovit difosfonat iz skupine dušik vsebujočih difosfonatov, 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 vodi v progresivno povečanje kostne mase in zmanjšanje pojavnosti zlomov, tako da pri ženskah v postmenopavzi zmanjša povečano razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in ga približa razmerju pred menopavzo.

Farmakodinamčni učinki

Farmakodinamični učinek ibandronske kisline je zaviranje resorpcije kosti. *In vivo* ibandronska kislina preprečuje eksperimentalno povzročeno razgradnjo kosti zaradi prenehanja delovanja 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 obdobji 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 dnevnega kot intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9- do 10-tedenskim obdobjem 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 (kot so deoksipiridinolin in navzkrižni N-telopeptidi kolagena tipa I (NTX)).

V fazi I bioekvivalenčne študije pri 72 ženskah v postmenopavzi, ki so prejemale 150 mg 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 nadaljnjega odmerjanja pride do izgube supresije biokemičnih označevalcev resorpcije kosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri prepoznavanju žensk s povečanim tveganjem za osteoporotični zlom moramo upoštevati neodvisne dejavnike tveganja, kot so na primer nizka mineralna kostna gostota, starost, prisotnost predhodnih zlomov, družinska obremenjenost z zlomi, visoko razmerje med razgradnjo in tvorbo kosti in nizek indeks telesne mase.

Ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec

Mineralna kostna gostota (MKG)

Ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec se je v povišanju MKG izkazala za najmanj enako učinkovito kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v dveletni dvojno slepi, multicentrični študiji (BM 16549) pri ženskah v postmenopavzi z osteoporozo (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 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 dveh letih zdravljenja (populacija po protokolu) v študiji BM 16549.

	Enoletni podatki iz študije BM 16549		Dveletni podatki iz študije BM 16549	
Povprečna relativna sprememba od izhodiščne vrednosti % [95-% interval zaupanja]	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 318)	ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec (n = 320)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan (n = 294)	ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec (n = 291)
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 150 mg enkrat na mesec se je izkazala za boljšo kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p = 0,002$, in dveh letih, $p < 0,001$.

Po enem letu (primarna analiza) se je 91,3 % ($p = 0,005$) bolnikom, ki so prejemali ibandronsko kislino

150 mg enkrat na mesec, MKG lumbalne hrbtenice povišala ali ostala enaka izhodiščni vrednosti (bolniki, odzivni na povišanje MKG) v primerjavi s 84,0 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je bilo odzivnih 93,5 % bolnikov ($p = 0,004$), ki so prejeli ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec, in 86,4 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan.

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

Če upoštevamo strožji kriterij, ki združuje MKG ledvene hrbtenice in kolka, je bilo po enem letu odzivnih 83,9 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec, in 65,7 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 2,5 mg na dan. Po dveh letih je 87,1 % ($p < 0,001$) bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec, in 70,5 % bolnikov, ki so prejeli ibandronsko kislino 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, to je po 3, 6, 12 in 24 mesecih. Po enem letu (primarna analiza) je bila mediana relativne spremembe od izhodiščne vrednosti -76% za ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec in -67% za ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan. 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 % bolnikov ($p = 0,006$), ki so prejeli ibandronsko kislino 150 mg enkrat na mesec, in 73,9 % bolnikov, ki so jemali ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan (odzivnost so definirali kot $\geq 50\%$ zmanjšanje od izhodišča). Po dveh letih je bilo odzivnih 78,7 % bolnikov ($p = 0,002$), ki so prejeli 150 mg enkrat na mesec, in 65,6 % bolnikov, ki so jemali 2,5 mg enkrat na dan.

Glede na rezultate študije BM 16549 pričakujemo, da je ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec najmanj enako učinkovita v preprečevanju zlomov kakor ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan.

Ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno 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 bolniki vzeli 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (čas brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let v postmenopavzi 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 enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2.928 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 % ($p = 0,0001$). Zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % so opazili po 2 letih ($p = 0,0006$). Po 1 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-% interval zaupanja)

	placebo (n= 974)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat 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 ledvene hrbtenice 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 bolnikov, 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 bolnike, ki so imeli na začetku zdravljenja T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod -2,5

	placebo (n= 587)	ibandronska kislina 2,5 mg enkrat 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 novih zlomov vretenc	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
MKG - povprečna sprememba glede na izhodiščno vrednost ledvene hrbtenice 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 bolnikov v študiji MF4411 niso opazili zmanjšanja nevretenčnih zlomov, ugotovili pa so, da je bila ibandronska kislina enkrat na dan učinkovita pri podskupini bolnikov z visokim tveganjem (T-vrednost MKG stegneničnega vratu pod -3,0), kjer se je tveganje za nevretenčne zlome zmanjšalo za 69 %.

Zdravljenje z 2,5 mg na dan je povzročilo progresivno zvečanje 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 za stegnenični vrat 2,8 %, za kolka 3,4 % in 5,5 % za trohanter. Biokemični označevalci kostne preme (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 2,5 mg ibandronske kisline.

Po prekinitvi zdravljenja so patološke vrednosti zvišane kostne resorpcije, povezane s postmenopavzno osteoporozo spet enake kot pred začetkom zdravljenja.

Histološka analiza biopsij kosti po dveh in treh letih zdravljenja žensk v postmenopavzi je pokazala normalno kakovost kosti in odsotnost motenj mineralizacije.

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.2)

Uporabe ibandronske kisline pri pediatrični populaciji niso raziskovali, zato za to populacijo bolnikov ni podatkov o učinkovitosti ali 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.

Največje plazemske koncentracije so bile dosežene na tešče v času od 0,5 ure do 2 ur (mediana časa 1 ura), absolutna biološka uporabnost je bila okoli 0,6 %. Obseg absorpcije je pri sočasnem jemanju s hrano ali pijačo (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 teščajih bolnikih. Če vzamemo ibandronsko kislino 60 minut pred prvim obrokom, biološka uporabnost ni pomembno zmanjšana. Če zaužijemo hrano ali 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 v urin. Pri ljudeh znaša navidezni končni volumen porazdelitve najmanj 90 l, količina odmerka, ki doseže kosti, je ocenjena na 40 do 50 % odmerka, ki je v krvnem obtoku. Vezava 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, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

Absorbiran delež ibandronske kisline se iz sistemskega krvnega obtoka v kostno tkivo odstrani z absorpcijo (ocenjeno na 40 do 50 % pri ženskah v postmenopavzi), ostanek pa se izloči skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Neabsorbirani delež ibandronske kisline se izloči nespremenjen z blatom.

Razpon opaženih navidezni razpolovnih časov je širok. V splošnem je navidezni končni razpolovni čas v razponu od 10 do 72 ur. Ker so izračunane vrednosti precej odvisne od trajanja študije, uporabljenega odmerka in občutljivosti metode, je pravi končni razpolovni čas verjetno precej daljši, kar je skupno vsem difosfonatom. Zgodnje plazemske koncentracije se hitro zmanjšujejo in dosežejo 10 % največje vrednosti 3 ure po intravenskem dajanju in 8 ur po peroralnem dajanju.

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

Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih 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.

Ledvična okvara

Ledvični očistek ibandronske kisline je pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične okvare v linearni odvisnosti s kreatininskim očistkom.

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

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

Jetrna okvara (glejte poglavje 4.2)

Za bolnike z jetrno okvaro za ibandronsko kislino ni farmakokinetičnih podatkov. Jetra ne igrajo pomembne vloge pri očistku ibandronske kisline, ki se ne presnavlja, ampak izloča z renalno ekskrecijo in vstopanjem v kostno tkivo. Za bolnike z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Starejši (glejte poglavje 4.2)

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

Pediatrična populacija (glejte poglavji 4.2 in 5.1)

O uporabi ibandronske kisline pri tej skupini bolnikov ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Mutagenost/kancerogenost:

Kancerogenega potenciala niso opazili. Študije genotoksičnosti ne kažejo genetske aktivnosti ibandronske kisline.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Pri podganah in kuncih, ki so peroralno prejeli ibandronsko kislino, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja. Pri ekstrapolaciji izpostavljenosti, ki je 35-krat presegala izpostavljenost pri človeku, na razvoj F₁ potomcev podgan niso opazili škodljivih vplivov. 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 vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah z intravenskim dajanjem pa je ibandronska kislina zmanjšala število semenčic pri odmerkih 0,3 in 1 mg/kg/dan in zmanjšala plodnost samcev pri odmerku 1 mg/kg/dan in samic pri 1,2 mg/kg/dan. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to skupino zdravil (difosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in zvečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
krospovidon (E1202)
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete

polivinilalkohol
makrogoli/PEG 3350
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti (OPA/Al/PVC: Al pretisni omot)
3 leta (PVC/PVDC: Al pretisni omot)

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz OPA/Al/PVC: Al.
Na voljo so v pakiranjih po 1, 3, 7, 10 ali 14 tablet.

Pretisni omot iz PVC/PVDC: Al.
Na voljo so v pakiranjih po 1, 3, 7, 10 ali 14 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. Izpust zdravil v okolje je treba čim bolj zmanjšati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synthon BV
Microweg 22,
6545 CM Nijmegen

Nizozemska

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

H/14/00754/037-046

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 24. 07. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 05. 05. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. 10. 2022