

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Quodixor 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține acid ibandronic 150 mg (sub formă de sare de sodiu monohidrat).

Excipienți cu efect cunoscut:

Conține 2,56 mg lactoză anhidră (echivalent cu 2,7 mg lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la pacientele aflate în perioada de postmenopauză, cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1).

Reducerea riscului fracturilor vertebrale a fost demonstrată, eficacitatea asupra fracturilor de col femural nu a fost stabilită.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este un comprimat filmat a 150 mg, o dată pe lună. Este de preferat să se administreze comprimatul la aceeași dată, în fiecare lună.

Quodixor trebuie administrat dimineața pe nemâncate (la cel puțin 6 ore de la ultima masă) și cu 1 oră înainte de consumul primului aliment sau a primei băuturi (altă decât apa) în ziua respectivă (vezi pct. 4.5) sau înainte de utilizarea oricărui alt medicament administrat oral sau a suplimentelor (incluzând calciu).

În cazul omiterii unei doze, pacientele trebuie instruite să ia un comprimat de Quodixor 150 mg dimineața după ce și-au amintit, cu excepția cazului în care au rămas mai puțin de 7 zile până la momentul următoarei administrări. Pacientele trebuie să revină la administrarea dozei o dată pe lună la data programată anterior.

Dacă administrarea următoarei doze este programată în mai puțin de 7 zile, pacientele trebuie să aștepte până la acel moment și să continue apoi administrarea dozei o dată pe lună, la data programată anterior. Pacientele nu trebuie să utilizeze două comprimate în decursul aceleiași săptămâni.

Pacientelor trebuie să li se administreze suplimente de calciu și/sau vitamină D, dacă aportul alimentar este inadecvat (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

Nu a fost stabilită durata optimă a tratamentului cu bifosfonați pentru osteoporoză. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic, în funcție de beneficiile și riscurile potențiale ale administrării Quodixor, pentru fiecare caz în parte, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare.

Grupe speciale de pacienți

Paciente cu insuficiență renală

Acidul ibandronic nu este recomandat la pacientele cu clearance-ul creatininei sub 30 ml/min, din cauza experienței clinice limitate (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Nu este necesară nici o ajustare a dozei la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată, la care clearance-ul creatininei este egal sau mai mare cu 30 ml/min.

Paciente cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (> 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există experiență cu privire la utilizarea Quodixor la copii și adolescenți cu vârsta până în 18 ani și nu a fost studiată utilizarea Quodixor la această populație (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Mod de administrare:

Administrare orală

- Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă (180 până la 240 ml), în timp ce pacienta stă așezată sau este în ortostatism. Nu trebuie utilizată apa cu o concentrație ridicată de calciu. În cazul în care există suspiciuni privind prezența unei concentrații ridicate de calciu în apa de la robinet (apă dură), se recomandă să se utilizeze apă îmbuteliată, cu un conținut scăzut de minerale.
- Pacientele nu trebuie să stea în clinostatism timp de 1 oră după administrarea Quodixor.
- Apa este singura băutură cu care trebuie administrat Quodixor.
- Pacientele nu trebuie să mestece sau să sugă comprimatul, datorită posibilității de apariție a ulcerărilor orofaringiene.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la acid ibandronic sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipocalcemie.
- Anomalii ale esofagului care întârzie golirea esofagului, cum sunt stricturile sau acalazia.
- Incapacitatea de a sta în șezut sau în ortostatism timp de cel puțin 60 minute.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipocalcemie

Hipocalcemia existentă trebuie corectată înainte de a începe tratamentul cu Quodixor. De asemenea, alte tulburări ale metabolismului osos și mineral trebuie tratate eficace. La toate pacientele, este important aportul adecvat de calciu și vitamina D.

Iritație gastro-intestinală

Administrarea orală de bifosfonați poate determina iritația locală a mucoasei porțiunii superioare a tractului gastro-intestinal. Datorită acestor efecte posibile iritante și a unui potențial de agravare a afecțiunii preexistente, trebuie luate măsuri de precauție în cazul în care se administrează Quodixor la pacientele cu tulburări active gastro-intestinale superioare (de exemplu cunoscutul esofag Barrett, disfagia, alte afecțiuni esofagiene, gastrita, duodenita sau ulcerele).

La pacientele tratate cu bifosfonați pe cale orală au fost raportate reacții adverse cum sunt esofagita, ulcerele esofagiene și eroziunile esofagiene, în unele cazuri severe și necesitând spitalizare, rar însoțite de sângerare sau urmate de strictură sau perforație esofagiană. Riscul de reacții adverse esofagiene severe pare să fie mai mare la pacientele care nu respectă instrucțiunile de dozaj și/sau care continuă tratamentul cu bifosfonați pe cale orală, după apariția simptomelor sugestive de iritație esofagiană. Pacientele trebuie să acorde o atenție specială și să poată să urmeze instrucțiunile de dozaj (vezi pct. 4.2).

Medicii trebuie să fie atenți la orice semne sau simptomele care semnaleză o posibilă reacție esofagiană și pacientele trebuie să fie instruite să întrerupă administrarea de Quodixor și să solicite consult medical în cazul în care dezvoltă disfagie, odinofagie, durere retrosternală sau pirozis nou apărut sau agravarea pirozisului preexistent.

În timp ce în studiile clinice controlate nu a fost observat un risc crescut, după punerea pe piață au fost raportări de ulcere gastrice și duodenale în timpul administrării orale de bifosfonați, unele severe și cu complicații.

Deoarece atât medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) cât și bifosfonații sunt asociate cu iritația gastro-intestinală, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar, în general, asociată cu extracția dentară și/sau infecții locale (incluzând osteomielită) a fost raportată la pacientele cu neoplasm, la care s-au administrat scheme de tratament care au inclus, în principal, bifosfonați administrați intravenos. La majoritatea pacientelor s-au administrat, de asemenea, chimioterapie și corticosteroizi. Osteonecroza de maxilar, a fost raportată, de asemenea, la pacientele cu osteoporoză tratate cu bifosfonați cu administrare orală.

O examinare dentară cu prevenție stomatologică adecvată trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu bifosfonați la pacientele cu factori de risc asociați (de exemplu: neoplasm, chimioterapie, radioterapie, utilizare de corticosteroizi, igienă orală deficitară).

În timpul tratamentului, aceste paciente trebuie să evite intervențiile stomatologice invazive, dacă este posibil. La pacientele la care apare osteonecroză de maxilar în timpul tratamentului cu bifosfonați, chirurgia dentară poate amplifica această afecțiune. În cazul pacientelor care necesită intervenții dentare, nu există date disponibile pentru a sugera că întreruperea tratamentului cu bifosfonați reduce riscul de osteonecroză de maxilar. Judecata clinică a medicului curant trebuie să stabilească conduita terapeutică pentru fiecare pacientă în funcție de evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

Osteonecroza canalului auditiv extern

În cursul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate cazuri de osteonecroză a canalului auditiv extern, în special în asociere cu terapia de lungă durată. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factori de risc local, cum sunt infecțiile sau traumatismele. Trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a osteonecrozei canalului auditiv extern la pacienții cărora li se administrează bifosfonați, care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice ale urechii.

Fracturi femurale atipice

În timpul tratamentului cu bifosfonați au fost raportate fracturi atipice subtrohanteriene și de diafiză femurală, în special la pacienții care urmează un tratament pe termen lung pentru osteoporoză. Aceste fracturi transversale sau oblice scurte pot apărea oriunde de-a lungul femurului, imediat de sub trohanterul mic până imediat deasupra platoului supracondilar. Aceste fracturi apar în urma unui traumatism minor sau în absența unui traumatism, iar unii pacienți prezintă durere la nivelul coapsei sau la nivel inghinal, asociată adesea cu aspecte imagistice de fracturi de stres, prezente cu săptămâni până la luni de zile înainte de apariția unei fracturi femurale complete. Fracturile sunt adesea bilaterale; de aceea, la pacienții tratați cu bifosfonați la care s-a confirmat apariția unei fracturi de diafiză femurală, trebuie examinat femurul contralateral. A fost raportată, de asemenea, vindecarea insuficientă a acestor fracturi. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică până la finalizarea evaluării trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu bifosfonați pe baza raportului risc-beneficiu individual. În timpul tratamentului cu bifosfonați, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal, iar orice pacient care prezintă astfel de simptome trebuie evaluat pentru o fractură femurală incompletă.

Insuficiență renală

Datorită experienței clinice limitate, acidul ibandronic nu este recomandat la pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min (vezi pct. 5.2).

Intoleranță la galactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicament-alimente

Biodisponibilitatea acidului ibandronic administrat oral este, în general, redusă în prezența alimentelor. În special produsele care conțin calciu, incluzând laptele, dar și alți cationi polivalenți (cum sunt aluminiu, magneziu, fier) pot să interfere cu absorbția acidului ibandronic, așa cum reiese din studiile efectuate la animale. Prin urmare, pacientele nu trebuie să mănânce pe durata nopții (cel puțin 6 ore) înainte de administrarea acidului ibandronic și să continue repausul alimentar timp de 1 oră după administrarea acidului ibandronic (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu sunt de așteptat interacțiuni metabolice, deoarece acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și a fost demonstrat că nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani (vezi pct. 5.2). Acidul ibandronic este eliminat numai prin excreție renală și nu este metabolizat.

Suplimentele alimentare care conțin calciu, antiacidele și unele medicamente administrate pe cale orală care conțin cationi polivalenți

Este posibil ca suplimentele care conțin calciu, antiacidele și unele medicamente administrate pe cale orală care conțin cationi polivalenți (cum ar fi aluminiu, magneziu, fier) să interfere cu absorbția acidului ibandronic. Ca urmare, pacientele nu trebuie să utilizeze alte medicamente pe cale orală timp de cel puțin 6 ore înainte de administrarea acidului ibandronic și timp de 1 oră după administrarea acidului ibandronic.

Acidul acetilsalicilic și AINS

Deoarece acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și bifosfonații sunt asociați cu apariția iritației gastro-intestinale, trebuie luate măsuri de precauție în timpul administrării concomitente a acestora (vezi pct. 4.4).

Blocante ale receptorilor H₂ sau inhibitori ai pompei de protoni

Din totalul de peste 1500 paciente înrolate în studiul BM 16549 de comparare a schemei terapeutice cu administrare lunară cu schema terapeutică cu administrare zilnică de acid ibandronic, 14% și 18% dintre pacienți au utilizat blocante ale receptorilor histaminergici (H₂) sau inhibitori ai pompei de protoni după unul și, respectiv, doi ani. Între aceste pacienți, incidența evenimentelor la nivelul tractului gastro-intestinal superior la pacienții tratați cu acid ibandronic 150 mg o dată pe lună a fost similară celei observate la pacienții tratați cu acid ibandronic 2,5 mg pe zi.

La voluntarii sănătoși de sex masculin și la femeile aflate în perioada postmenopauză, administrarea intravenoasă a ranitidinei a determinat o creștere de aproximativ 20% a biodisponibilității acidului ibandronic, probabil din cauza acidității gastrice scăzute. Totuși, deoarece această creștere se situează în variabilitatea normală a biodisponibilității acidului ibandronic, se consideră că nu este necesară ajustarea dozei, dacă acidul ibandronic este administrat împreună cu antagoniști H₂ sau cu alte substanțe active care cresc pH-ul gastric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Quodixor este destinat administrării numai femeilor aflate în postmenopauză și nu trebuie administrat femeilor aflate în perioada fertilă.

Nu există date adecvate privind utilizarea acidului ibandronic la gravide. Studiile la șobolani au demonstrat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). La om, riscul potențial nu este cunoscut.

Quodixor nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă acidul ibandronic este excretat în laptele matern. Studiile efectuate la femeile de șobolan care alăptau au demonstrat prezența unor concentrații mici de acid ibandronic în lapte, după administrarea intravenoasă.

Quodixor nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele acidului ibandronic la oameni. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, acidul ibandronic scade fertilitatea. În studiile efectuate la șobolani prin administrarea pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade fertilitatea la doze zilnice mari (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ținând cont de profilul farmacocinetic și farmacodinamic și de reacțiile adverse raportate, este de așteptat ca acidul ibandronic să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai grave reacții adverse raportate sunt reacția anafilactică/ șoc anafilactic, fracturile atipice de femur, osteonecroza de maxilar, iritația gastro-intestinală, inflamația oculară (vezi paragraful “Descrierea anumitor reacții adverse” și pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt artralgia și simptomele asemănătoare gripei. Aceste simptome, asociate mai ales primei doze, sunt în general de scurtă durată, de intensitate ușoară sau

moderată și se remită de obicei pe parcurs, în condiții de continuare a tratamentului, fără a necesita măsuri terapeutice (vezi paragraful “Afecțiuni asemănătoare gripei”).

Tabelul reacțiilor adverse

În tabelul 1 este prezentată o listă completă a reacțiilor adverse cunoscute. Siguranța administrării orale a acidului ibandronic 2,5 mg pe zi a fost evaluată la 1251 pacienți tratați în 4 studii clinice controlate cu placebo; marea majoritate dintre pacienți provenind dintr-un studiu pivot de tratament al fracturilor desfășurat pe durata a trei ani (MF 4411).

Într-un studiu cu durata de doi ani, efectuat la femei cu osteoporoză aflate în postmenopauză, (BM 16549), profilurile generale de siguranță ale administrării acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună și ale administrării acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au fost similare. Proporția globală a pacienților la care a apărut o reacție adversă a fost de 22,7% și 25,0% pentru acid ibandronic 150 mg o dată pe lună. În majoritatea cazurilor acestea nu au determinat oprirea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt listate în conformitate cu categoriile de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu se poate estima din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse care au apărut la femei aflate în postmenopauză care au primit acid ibandronic 150 mg o dată pe lună sau acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în studiile de fază III BM 16549 și MF 4411 și în experiența ulterioară punerii pe piață.

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare |
|--|---|--|---|--|
| Tulburări ale sistemului imunitar | | Exacerbare a astmului bronșic | Reacții de hipersensibilitate | Reacție anafilactică/șoc anafilactic*† |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee | Amețeli | | |
| Tulburări oculare | | | Inflamație oculară*† | |
| Tulburări gastro-intestinale* | Esofagită, gastrită, boală de reflux gastro-esofagian, dispepsie, diaree, durere abdominală, greață | Esofagită inclusiv ulcerații sau stricturi esofagiene și disfagie, vărsături, flatulență | Duodenită | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupecție cutanată tranzitorie | | Angioedem, edem facial, urticarie | Sindrom Stevens-Johnson†, eritem multiform †, dermatită buloasă† |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Artralgie, mialgie, durere musculo-scheletică, crampe musculare, | Durere de spate | Fracturi subtrohanteriene și fracturi atipice de diafiză femurală | Osteonecroză de maxilar*†, osteonecroza canalului auditiv |

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Foarte rare |
|--|--------------------------------|---------------------|---|--|
| | rigiditate musculo-scheletică | | (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) | extern (reacții adverse specifice clasei bifosfonaților) |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Afecțiune asemănătoare gripei* | Oboseală | | |

*Vezi informațiile suplimentare de mai jos

†Identificate în experiența ulterioară punerii pe piață.

Descrierea anumitor reacții adverse

Reacții adverse gastro-intestinale

Pacientele cu antecedente de boală gastro-intestinală, incluzând pacientele cu ulcer peptic fără sângerare recentă sau spitalizare și pacientele cu dispepsie sau reflux gastro-intestinal controlat medicamentos au fost incluse în studiul cu tratament administrat o dată pe lună. La aceste paciente, nu au existat diferențe între incidențele evenimentelor adverse la nivelul porțiunii superioare a tractului gastro-intestinal apărute în cazul schemei de tratament cu administrarea dozei de 150 mg o dată pe lună comparativ cu cele apărute în cazul schemei de tratament cu administrarea dozei de 2,5 mg o dată pe zi.

Afecțiune asemănătoare gripei

Afecțiunea asemănătoare gripei include evenimente raportate ca reacție de fază acută sau simptome incluzând mialgie, artralgie, febră, frisoane, fatigabilitate, greață, pierderea poftei de mâncare sau durere osoasă.

Osteonecroză de maxilar

Osteonecroza de maxilar a fost raportată la pacienții tratați cu bifosfonați. Majoritatea raportărilor se referă la pacienții cu cancer, dar astfel de cazuri au fost raportate și la pacienții tratați pentru osteoporoză. În general, osteonecroza de maxilar este asociată cu extracția dentară și/sau infecția localizată (incluzând osteomielite). Diagnosticul de neoplasm, chimioterapia, radioterapia, administrarea de corticosteroizi, igiena orală deficitară sunt, de asemenea, considerați factori de risc (vezi pct. 4.4).

Inflamație oculară

La administrarea de acid ibandronic au fost raportate manifestări ale inflamației oculare cum ar fi uveită, episclerită și sclerită. În unele cazuri, aceste evenimente nu au dispărut decât în momentul în care tratamentul cu acid ibandronic a fost întrerupt.

Reacție anafilactică/șoc anafilactic

La pacienții cărora li s-a administrat acid ibandronic intravenos au fost raportate cazuri de reacție anafilactică/șoc anafilactic, incluzând evenimente letale.

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozelor cu acid ibandronic.

Cu toate acestea, pe baza informațiilor privind această clasă de substanțe, supradozelor în cazul administrării pe cale orală poate determina reacții adverse în porțiunea superioară a tractului gastro-intestinal (cum sunt dureri gastrice, dispepsie, esofagită, gastrită sau ulcer) sau hipocalcemie. Pentru a lega acidul ibandronic, trebuie administrate lapte sau antiacide și orice reacție adversă trebuie tratată simptomatic. Din cauza riscului de iritație esofagiană, nu trebuie induse vărsăturile, iar pacienta trebuie să rămână în ortostatism.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Produse medicamentoase pentru tratamentul afecțiunilor osoase, bifosfonați, codul ATC: M05BA06.

Mecanism de acțiune

Acidul ibandronic este un bifosfonat cu potență mare care aparține grupului de compuși bifosfonați care conțin azot și care acționează selectiv asupra țesutului osos, și inhibă specific activitatea osteoclastelor, fără a afecta direct formarea osoasă. Acidul ibandronic nu interferează cu refacerea osteoclastelor. La femeile la postmenopauză, administrarea de acid ibandronic determină o creștere progresivă netă a masei de substanță osoasă și o incidență scăzută a fracturilor, prin reducerea ratei crescute a turnover-ului osos spre concentrațiile din premenopauză.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea farmacodinamică a acidului ibandronic constă în inhibarea resorbției osoase. *In vivo*, acidul ibandronic previne distrugerea osoasă indusă experimental prin întreruperea funcției gonadelor, administrarea de retinoizi, tumori sau extracte tumorale. La șobolanii tineri (creștere rapidă), resorbția osoasă endogenă este, de asemenea, inhibată, determinând o creștere normală a masei osoase comparativ cu animalele netratate.

Modelele animale confirmă faptul că acidul ibandronic este un inhibitor cu potență crescută al activității osteoclastice. La șobolanii în creștere, nu s-a constatat o tulburare a mineralizării chiar la doze mai mari de 5000 de ori decât doza necesară pentru tratamentul osteoporozei.

Atât administrarea zilnică cât și intermitentă (cu perioade lungi de pauză între administrări) de lungă durată la șobolani, câini și maimuțe a fost asociată cu formarea unui os nou cu calitate normală și cu rezistență mecanică menținută sau crescută, chiar la doze toxice. La om, eficacitatea administrării zilnice cât și a celei intermitente cu interval de pauză de 9-10 săptămâni a acidului ibandronic a fost confirmată într-un studiu clinic (MF 4411), în care acidul ibandronic și-a demonstrat eficacitatea împotriva fracturilor.

La modelele animale, acidul ibandronic a determinat modificări biochimice care indică inhibarea dependentă de doză a resorbției osoase, inclusiv supresia markerilor biochimici urinari ai degradării colagenului osos (cum ar fi deoxipiridinolina și N-telo peptidele cross-lincate ale colagenului de tip I (NTX)).

Într-un studiu de bioechivalență de fază I efectuat la 72 femei la post-menopauză cărora li s-a administrat pe cale orală o doză de 150 mg, la interval de 28 zile, până la un total de patru doze, inhibarea concentrației plasmatice a CTX după administrarea primei doze a fost observată cel mai devreme după 24 ore de la administrarea dozei (valoarea medie a inhibării 28%), cu o valoare medie a inhibării maxime (69%) observată 6 zile mai târziu. După administrarea celei de a treia și a patra doze, valoarea medie a inhibiției maxime la 6 zile după administrarea dozei a fost de 74% și a scăzut la 56% la 28 zile după

administrarea celei de a patra doze. Ca urmare a întreruperii administrării, a apărut o diminuare a supresiei markerilor biochimici ai resorbției osoase.

Eficacitate clinică și siguranță

Factorii de risc independenți, de exemplu valoarea mică a DMO, vârsta, existența unor fracturi anterioare, antecedente familiale de fracturi, turnover osos ridicat și greutatea corporală scăzută, trebuie luați în considerare pentru a identifica pacientele cu risc crescut de fracturi osteoporotice.

Acid ibandronic 150 mg administrat o dată pe lună

Densitatea minerală osoasă (DMO)

Administrarea acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună s-a dovedit a fi cel puțin la fel de eficace ca și administrarea acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în ceea ce privește creșterea DMO într-un studiu dublu orb, multicentric (BM 16549), desfășurat pe durata a doi ani la femei aflate în perioada post-menopauză cu osteoporoză (cu o valoare inițială a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare cu scor T sub $-2,5$ DS). Aceasta a fost demonstrată atât în analiza primară după un an cât și în analiza de confirmare a criteriului principal de evaluare după doi ani (Tabel 2).

Tabel 2: Valoarea relativă medie a modificării DMO comparativ cu valoarea inițială la nivelul coloanei vertebrale lombare, întregului șold, colului femural și trohanterului după un an (analiză primară) și doi ani de tratament (pentru toată populația inclusă în protocol) în studiul BM 16549

| | Date obținute după un an în studiul BM 16549 | | Date obținute după doi ani în studiul BM 16549 | |
|--|--|---|--|---|
| | Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N=318) | Acid ibandronic 150 mg o dată pe lună (N=320) | Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi (N=294) | Acid ibandronic 150 mg o dată pe lună (N=291) |
| Valori relative medii ale modificării față de valorile inițiale % [ÎI 95%] | | | | |
| DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare 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] |
| DMO la nivelul întregului șold | 2,0 [1,7, 2,3] | 3,1 [2,8, 3,4] | 2,5 [2,1, 2,9] | 4,2 [3,8, 4,5] |
| DMO la nivelul colului femural | 1,7 [1,3, 2,1] | 2,2 [1,9, 2,6] | 1,9 [1,4, 2,4] | 3,1 [2,7, 3,6] |
| DMO la nivelul trohanterului | 3,2 [2,8, 3,7] | 4,6 [4,2, 5,1] | 4,0 [3,5, 4,5] | 6,2 [5,7, 6,7] |

În plus, administrarea acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună s-a dovedit a fi superioară administrării acidului ibandronic 2,5 mg o dată pe zi în ceea ce privește creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare, într-o analiză prospectivă planificată la un an $p=0,002$ și la doi ani, $p<0,001$.

După un an (analiză primară), 91,3% ($p=0,005$) dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună au prezentat o creștere a DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare mai mare sau egală cu valoarea inițială (paciente cu răspuns terapeutic evidențiat prin creșterea DMO), comparativ cu 84,0% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi. După doi ani, 93,5% ($p=0,004$) și 86,4% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună sau, respectiv, acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au răspuns la tratament

În ceea ce privește DMO la nivelul întregului șold, 90% ($p<0,001$) dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună și 76,7 % dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat după un an creșteri ale valorii DMO la nivelul întregului șold

mai mari decât sau egale cu valorile inițiale. După doi ani, 93,4% ($p < 0,001$) dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună și 78,4% dintre pacientele la care s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat creșteri ale valorii DMO la nivelul întregului șold mai mari decât sau egale cu valorile inițiale.

În cazul aplicării unui criteriu mai strict, care asociază atât DMO de la nivelul coloanei vertebrale lombare cât și cea a întregului șold, 83,9% ($p < 0,001$) și 65,7% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună sau, respectiv, acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat răspuns terapeutic după un an. După doi ani, 87,1% ($p < 0,001$) și 70,5% dintre paciente au corespuns acestui criteriu în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună și, respectiv, a 2,5 mg o dată pe zi.

Markerii biochimici ai turn-overului osos

Scăderi semnificative clinic ale valorilor concentrațiilor plasmatiche ale CTX s-au observat în toate momentele stabilite în care s-au făcut determinări, adică lunile 3, 6, 12 și 24. După un an (analiză primară) modificarea relativă mediană față de valoarea inițială a fost de -76% în cazul administrării acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună și de -67% în cazul administrării de acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi. După doi ani, modificarea mediană relativă față de valoarea inițială a fost de -68% și de -62% în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună respectiv, a 2,5 mg o dată pe zi.

După un an, 83,5% ($p = 0,006$) dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 150 mg o dată pe lună și 73,9% dintre pacientele cărora li s-a administrat acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi au prezentat răspuns terapeutic (definit ca o scădere $> 50\%$ față de valoarea inițială). După doi ani 78,7% ($p = 0,002$) și 65,6% dintre paciente au prezentat răspuns terapeutic în cazul administrării a 150 mg o dată pe lună respectiv, 2,5 mg o dată pe zi.

Pe baza rezultatelor studiului BM 16549, este de așteptat ca administrarea acidului ibandronic 150 mg o dată pe lună să fie cel puțin la fel de eficace în prevenirea fracturilor ca și administrarea de acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi.

Acid ibandronic 2,5 mg o dată pe zi

În studiul clinic inițial, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, referitor la efectul asupra fracturilor, efectuat timp de 3 ani (MF 4411) s-a demonstrat o scădere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței fracturilor vertebrale nou apărute evidențiate clinic, morfometric și radiografic (tabel 4). În acest studiu, acidul ibandronic a fost evaluat în cazul administrării în doze orale de 2,5 mg o dată pe zi și de 20 mg administrate intermitent, ca tratament experimental. Acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de consumul primului aliment sau a primei băuturi din ziua respectivă (perioada de repaus alimentar după administrare). Studiul a înrolat femei cu vârsta cuprinsă între 55 și 80 ani, care erau de cel puțin 5 ani în perioada de postmenopauză, care au avut valori ale DMO la nivelul coloanei lombare între 2 și 5 DS sub valoarea medie din pre-menopauză (scor T) la cel puțin o vertebră (L1-L4) și care au prezentat una până la patru fracturi vertebrale obișnuite. Tuturor pacientelor li s-a administrat zilnic câte 500 mg calciu și câte 400 UI vitamină D. Eficacitatea a fost evaluată la 2928 de paciente. Acidul ibandronic 2,5 mg administrat zilnic a determinat o reducere semnificativă statistic și relevantă clinic a incidenței fracturilor vertebrale nou apărute. Această schemă terapeutică a redus incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate radiografic cu 62% ($p = 0,0001$) pe durata celor trei ani ai studiului. S-a observat o reducere a riscului relativ cu 61% ($p = 0,0006$) după 2 ani. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic după 1 an de tratament ($p = 0,056$). Efectul antifracură s-a menținut pe toată durata studiului. Nu s-a demonstrat nicio reducere a acestui efect de-a lungul timpului.

De asemenea, incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic a fost redusă semnificativ, cu 49% ($p = 0,011$). În plus, efectul puternic asupra fracturilor vertebrale s-a evidențiat prin reducerea semnificativă statistic a scăderii în înălțime, comparativ cu placebo ($p < 0,0001$).

| Tabelul 3: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani (ÎÎ% 95%) | | |
|---|----------------------|---|
| | Placebo (N=974) | Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=977) |
| Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric | | 62 % (40,9, 75,1) |
| Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric | 9,56 % (7,5, 11,7) | 4,68 % (3,2, 6,2) |
| Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic | | 49 % (14,03, 69,49) |
| Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic | 5,33 % (3,73, 6,92) | 2,75 % (1,61, 3,89) |
| Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an | 1,26 % (0,8, 1,7) | 6,54 % (6,1, 7,0) |
| Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an | -0,69 % (-1,0, -0,4) | 3,36 % (3,0, 3,7) |

Efectul tratamentului cu acid ibandronic s-a evaluat ulterior într-o analiză a subpopulațiilor de pacienți care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5. Riscul de fracturi vertebrale a fost mult redus, comparativ cu populația generală.

| Tabelul 4: Rezultatele studiului MF 4411 cu durata de 3 ani (ÎÎ% 95%), la pacientele care aveau ca valoare inițială a DMO la nivelul coloanei lombare scorul T sub -2,5 | | |
|---|-----------------------|--|
| | Placebo (N=587) | Acid ibandronic 2,5 mg pe zi (N=575) |
| Reducerea riscului relativ Noi fracturi vertebrale evidențiate morfometric | | 59 % (34,5, 74,3) |
| Incidența noilor fracturi vertebrale evidențiate morfometric | 12,54 % (9,53, 15,55) | 5,36 % (3,31, 7,41) |
| Reducerea riscului relativ de fractură vertebrală evidențiată clinic | | 50 % (9,49, 71,91) |
| Incidența fracturilor vertebrale evidențiate clinic | 6,97 % (4,67, 9,27) | 3,57 % (1,61, 3,89) |
| Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul coloanei vertebrale lombare, în cel de al treilea an | 1,13 % (0,6, 1,7) | 7,01 % (6,5, 7,6) |

| | | |
|--|----------------------|-------------------|
| Valoarea medie a variației DMO raportată la valoarea inițială a acesteia la nivelul întregului șold, în cel de al treilea an | -0,70 % (-1,1, -0,2) | 3,59 % (3,1, 4,1) |
|--|----------------------|-------------------|

În populația generală de pacienți din studiul MF 1411, nu s-a observat reducerea riscului fracturilor non-vertebrale, cu toate acestea administrarea zilnică de ibandronat pare a fi eficientă în subpopulația cu risc crescut (DMO col femural, scorT < -3.0), la care s-a observat o reducere a riscului de fractură de 69%.

Tratamentul zilnic cu doza de 2,5 mg a determinat creșterea progresivă a DMO la niveluri vertebrale și nonvertebrale ale scheletului.

Creșterea DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare după trei ani de tratament a fost de 5,3% comparativ cu placebo și de 6,5% comparativ cu valoarea inițială. Comparativ cu valoarea inițială, creșterea la nivelul șoldului a fost de 2,8% la nivelul colului femural, de 3,4% la nivelul întregului șold și de 5,5% la nivelul trohanterului.

Markerii biochimici ai turnover-ului osos (cum ar fi CTX urinar și osteocalcina plasmatică) au evidențiat modelul așteptat de reducere până la valorile din premenopauză și o reducere maximă obținută în decursul unei perioade de 3-6 luni.

O reducere semnificativă clinic, de 50% a markerilor biochimici ai resorbției osoase s-a observat cel mai devreme la o lună după începerea tratamentului cu acid ibandronic 2,5 mg.

După întreruperea tratamentului, există o revenire la valorile patologice ale resorbției osoase crescute, anterioare tratamentului, asociate cu osteoporoza din perioada de postmenopauză.

Analiza histologică a biopsiei osoase după 2 și 3 ani de tratament la femeile aflate în perioada de postmenopauză a demonstrat că osul are calitate normală și nu a indicat niciun defect de mineralizare.

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.2)

Quodixor nu a fost studiat la copii și adolescenți; prin urmare nu există date disponibile referitoare la siguranța și eficacitatea Quodixor la această grupă de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Efectele farmacologice principale ale acidului ibandronic la nivel osos nu sunt legate direct de concentrațiile plasmatice existente, așa cum s-a demonstrat în diferite studii efectuate la animale și la om.

Absorbție

După administrare orală, absorbția acidului ibandronic la nivelul tractului gastro-intestinal superior este rapidă, iar creșterea concentrațiilor plasmatice este proporțională cu doza administrată până la doza orală de 50 mg, cu creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza observate peste această doză.

Concentrațiile plasmatice maxime s-au observat în decurs de 0,5 până la 2 ore (în medie 1 oră), în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, iar biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 0,6%. Valoarea absorbției este redusă când este administrat împreună cu alimente sau băuturi (altele decât apa).

Biodisponibilitatea este scăzută cu aproximativ 90% dacă acidul ibandronic este administrat cu un mic dejun standard comparativ cu biodisponibilitatea observată la pacientele care nu au ingerat alimente sau băuturi. Nu s-a evidențiat reducerea semnificativă a biodisponibilității în cazul în care acidul ibandronic s-a administrat cu 60 minute înainte de prima masă a zilei. Atât biodisponibilitatea, cât și creșterile DMO sunt reduse, dacă alimentele sau băuturile sunt ingerate la mai puțin de 60 minute după administrarea de acid ibandronic.

Distribuție

După expunerea sistemică inițială, acidul ibandronic se leagă rapid la nivel osos sau este excretat în urină. La om, volumul aparent de distribuție terminal este de cel puțin 90 l și proporția din doză care ajunge la

nivel osos este estimată a fi 40-50% din doza aflată în circulația sistemică. La om, legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 85%-87% (determinată *in vitro*, la concentrații terapeutice) și, ca urmare, există un potențial mic de interacțiuni cu alte medicamente, determinate de deplasare la nivelul situsurilor de legare.

Metabolizare

Nu există nicio dovadă că acidul ibandronic este metabolizat la animale sau la om.

Eliminare

Fracția absorbită de acid ibandronic este eliminată din circulație prin absorbție osoasă (estimată la 40-50% la femeile la post-menopauză), iar restul este eliminat nemodificat pe cale renală. Fracția neabsorbită de acid ibandronic este eliminată nemodificată în materiile fecale.

Intervalul timpilor de înjumătățire plasmatică aparentă observați este larg, timpul de înjumătățire plasmatică terminală aparent este, în general, cuprins între 10-72 ore. Deoarece valorile calculate depind în mare măsură de durata studiului, doza utilizată și sensibilitatea metodei de dozare, este posibil ca valoarea reală a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare să fie substanțial mai mare, așa cum este în cazul celorlalți bifosonați. Concentrațiile plasmatică inițiale scad rapid, atingând 10% din valoarea concentrațiilor plasmatică maxime în decurs de 3 după administrarea intravenoasă și, respectiv, 8 ore după administrarea orală.

Clearance-ul total al acidului ibandronic este mic, cu valori medii cuprinse în intervalul 84-160 ml/min. Clearance-ul renal (aproximativ 60 ml/min la femeile sănătoase la post-menopauză) reprezintă 50-60% din clearance-ul total și este dependent de clearance-ul creatininei. Se consideră că diferența între clearance-ul total aparent și clearance-ul renal reflectă preluarea acidului ibandronic de către os.

Mecanismul secreției renale nu pare să includă sisteme de transport cunoscute, acide sau baze, implicate în excreția altor substanțe active. În plus, acidul ibandronic nu inhibă cele mai importante izoenzime hepatice ale citocromului P450 și nu este inductor enzimatic al citocromului P450 la șobolani.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

Sex

Biodisponibilitatea și farmacocinetica acidului ibandronic sunt similare la bărbați și la femei.

Rasă

Nu există dovezi ale niciunei diferențe interetnice clinic relevante între asiatici și caucazieni, în ceea ce privește distribuția acidului ibandronic. Există puține date disponibile privind pacienții de origine africană.

Paciente cu insuficiență renală

Clearance-ul renal al acidului ibandronic la paciențele cu grade diferite de insuficiență renală este dependent în mod linear de clearance-ul creatininei.

Nu este necesară ajustarea dozei la paciențele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (Cl_{cr} egal cu sau mai mare de 30 ml/min) așa cum s-a demonstrat în studiul BM 16549 în care majoritatea paciențelor au avut insuficiență renală ușoară până la moderată.

Paciențele cu insuficiență renală severă (Cl_{cr} mai mic de 30 ml/min) la care s-a administrat zilnic o doză orală de 10 mg acid ibandronic, timp de 21 zile, au prezentat concentrații plasmatică de 2-3 ori mai mari comparativ cu paciențele cu funcție renală normală, iar clearance-ul total al acidului ibandronic a fost de 44 ml/min. După administrarea intravenoasă a unei doze de 0,5 mg, clearance-ul total, renal și non-renal a scăzut cu 67%, 77%, respectiv cu 50% la paciențele cu insuficiență renală severă, dar nu a existat o reducere a tolerabilității asociate creșterii expunerii. Datorită experienței clinice limitate, acidul ibandronic nu este recomandat la paciențele cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu au fost evaluate la paciențele aflate în stadii terminale ale bolii renale, tratate prin alte metode decât prin hemodializă. La aceste paciențe, proprietățile farmacocinetice ale acidului ibandronic nu se cunosc și, ca urmare, acidul ibandronic nu trebuie utilizat în astfel de cazuri.

Paciente cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

Nu există date privind farmacocinetica acidului ibandronic la pacientele cu insuficiență hepatică. Ficatul nu are rol semnificativ în clearance-ul acidului ibandronic, care nu este metabolizat, dar este eliminat prin excreție renală și prin preluare la nivel osos. Ca urmare, ajustarea dozei nu este necesară la pacientele cu insuficiență hepatică.

Vârstnici (vezi pct. 4.2)

Într-o analiză multivariată, vârsta nu a fost identificată ca fiind un factor independent al niciunui dintre parametrii farmacocinetici studiați. Deoarece funcția renală se reduce cu vârsta, acesta este singurul factor de luat în considerare (vezi paragraful insuficiență renală).

Copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.2)

Nu există date privind utilizarea acidului ibandronic la aceste grupe de vârstă.

5.3. Date preclinice de siguranță

Efectele toxice, de exemplu semne de leziuni renale, s-au observat la câine numai la expuneri considerate suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om, fapt care indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică.

Mutagenitate/carcinogenitate

Nu s-a observat potențial carcinogen. Testele de genotoxicitate nu au evidențiat nicio dovadă a activității genetice a acidului ibandronic.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Nu a existat nicio dovadă a efectului toxic direct asupra fătului sau a efectului teratogen al acidului ibandronic la șobolani și iepurii cărora li s-a administrat pe cale orală acid ibandronic și nu au existat reacții adverse asupra dezvoltării la generația F1 la șobolani la o expunere de cel puțin 35 de ori mai mare decât expunerea la om. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrarea pe cale orală, efectele asupra fertilității au constat în creșterea pierderilor în perioada de preimplantare la doze de 1 mg/kg/zi și mai mari. În studiile asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani prin administrare pe calea intravenoasă, acidul ibandronic scade numărul de spermatozoizi la doze de 0,3 și 1 mg/kg/zi și scade fertilitatea la masculi la doze de 1 mg/kg/zi și la femei la doze de 1,2 mg/kg/zi. Reacțiile adverse ale acidului ibandronic în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan au fost cele observate pentru clasa bifosfonaților. Acestea includ o scădere a numărului de locuri de implantare, interferența cu nașterea naturală (distocie) și o creștere a malformațiilor viscerale (sindromul de joncțiune piele-ureterală).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Povidonă

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb pregelatinizat

Crospovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Dibehenat de glicerol

Film:

Opadry II White OY-LS-28908 conținând:

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 4000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Quodixor 150 mg comprimate filmate este disponibil în blistere din PA-Al-PVC/Al cu 1 sau 3 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Trebuie redusă la minimum eliminarea produselor farmaceutice neutilizate în mediu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alvogen IPCo S. àr.l

5, Rue Heienhaff

L-1736, Senningerberg, Luxemburg

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10837/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iulie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2018