

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego *Osporil przeznaczone do wiadomości publicznej*

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Osporil jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w zapobieganiu powikłaniom kostnym powstającym wskutek zaawansowanych procesów nowotworowych. Obejmują one złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego (gdy rdzeń jest uciskany przez złamany kręgiel), napromienianie lub operacje kości oraz hiperkalcemię (wysokie stężenie wapnia we krwi). Te powikłania kostne są zdarzeniami związanymi z układem szkieletowym i mają ujemny wpływ na jakość życia.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z układem szkieletowym było oceniane w badaniach klinicznych pacjentów z przerzutami do kości, w których grupa pacjentów nieleczonych była porównywana z grupą pacjentów leczonych. W tych badaniach stwierdzono, że w populacji nieleczonych zdarzenia związane z układem szkieletowym wystąpiły u 44,2-49% pacjentów z rakiem prostaty, 44-46% pacjentów z rakiem płuca lub innymi nowotworami litymi z wyjątkiem raka prostaty i sutka oraz u 64 % pacjentek z rakiem sutka. W badaniu retrospektywnym w okresie 15 lat, wśród 1819 pacjentów z przerzutami do kości objętych systemami opieki zdrowotnej w USA, występowanie zdarzeń związanych z układem szkieletowym stwierdzono u 62,6% pacjentek z rakiem sutka, 58% pacjentów z rakiem płuca oraz u 51,7% z rakiem prostaty.

(Piśmiennictwo 1-10)

Osporil może być także stosowany w celu zmniejszenia stężenia wapnia we krwi u dorosłych pacjentów, u których jest ono zbyt wysokie z powodu obecności nowotworu. Nowotwory mogą przyspieszać prawidłowe przemiany kostne zwiększając uwalnianie wapnia z kości. Stan ten jest znany jako hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową (ang. tumor-induced hypercalcaemia - TIH). Hiperkalcemia występuje u 10-30% pacjentów z chorobą nowotworową, częstość występowania i okoliczności kliniczne związane z hiperkalcemią mogą się różnić w poszczególnych rodzajach nowotworów. Najczęściej występuje w raku sutka, płuca i szpiczaku mnogim, lecz może także występować w innych nowotworach, w tym w raku nerki, nowotworach ginekologicznych oraz głowy i szyi. Hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową jest najczęściej związana z rozsianym procesem nowotworowym. (Piśmiennictwo: 1-3; 11-14)

VI. 2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Kwas zoledronowy należy do klasy bisfosfonianów zawierających azot i działa głównie na kości. Hamuje aktywność komórek organizmu zaangażowanych w degradację kości (osteoklastów). Prowadzi to do mniejszej utraty kości. Zmniejszenie utraty masy kości zmniejsza prawdopodobieństwo złamań, co jest przydatne w zapobieganiu złamaniom u pacjentów z chorobą nowotworową z przerzutami do kości. Pacjenci z chorobą nowotworową mają wyższe stężenie wapnia uwalnianego z kości we krwi. Kwas zoledronowy pomaga zmniejszać ilość wapnia uwalnianego do krwi przez zapobieganie degradacji kości (raport oceniający - Zometa).

Osporil jest dostępny w postaci roztworu do wlewu oraz koncentratu do sporządzania roztworu do wlewu i są to leki odtwórcze (generyczne). To oznacza, że Osporil i jego profil korzyści-ryzyko jest zbliżony do leku odniesienia (referencyjnego) już dopuszczonego do obrotu w Unii Europejskiej jako Zometa. Korzyści leku odniesienia wykazały, że wśród pacjentów z przerzutami do kości, liczba pacjentów, u których wystąpiły nowe zdarzenia związanych z kośćmi była mniejsza (33 do 38%) niż przy placebo (44%) a 88% pacjentów otrzymujących ten produkt leczniczy miało prawidłowe stężenie wapnia w ciągu 10 dni po leczeniu. Nie były wymagane dodatkowe badania, ponieważ Osporil jest lekiem odtwórczym podawanym we wlewie i zawiera tę samą substancję czynną co lek odniesienia, Zometa.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Z powodu ograniczonego doświadczenia w stosowaniu kwasu zoledronowego, bezpieczeństwo i skuteczność leku nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Małe stężenie wapnia w surowicy krwi (hipokalcemia)	W trakcie leczenia kwasem zoledronowym może wystąpić małe stężenie wapnia we krwi. W razie hipokalcemii należy podawać glukonian wapnia we wlewie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia takich objawów jak utrata czucia w koniuszkach palców, kurcze mięśni, niemiernowe bicie serca, suchość skóry, uczucie pieczenia, drgawki, skurcze i drgania mięśni, ponieważ mogą one wskazywać na małe stężenie wapnia. Można rozważyć suplementację wapnia i witaminy D przed i w trakcie leczenia. Pacjent powinien być odpowiednio monitorowany klinicznie w okresie ryzyka występowania małego stężenia wapnia.
Stan, w którym nerki	Leczenie kwasem	Przed rozpoczęciem leczenia

Poufne

<p>nie są zdolne do odpowiedniej filtracji produktów metabolizmu z krwi Zmniejszona czynność nerek (niewydolność nerek)</p>	<p>zoledronowym może powodować upośledzenie czynności nerek, głównie u pacjentów z istniejącą chorobą nerek lub czynnikami ryzyka takimi jak stosowanie innych leków ujemnie wpływających na czynność nerek, jednoczesne stosowanie leków moczopędnych lub zmniejszenie objętości płynów w organizmie. W rzadkich przypadkach niewydolność nerek może wymagać przeprowadzania dializ.</p>	<p>należy przeprowadzić badania krwi pod kątem czynności nerek oraz ocenę występowania czynników ryzyka. Dawka powinna być zmniejszona oraz należy rozważyć monitorowanie tych parametrów w trakcie leczenia zagrożonych pacjentów. Niezbędne jest także odpowiednie nawodnienie przed leczeniem. Należy poinformować lekarza o uprzednich lub obecnych zaburzeniach czynności nerek.</p>
<p>Martwica kości żuchwy</p>	<p>Martwica kości żuchwy Była opisywana u pacjentów, głównie z chorobą nowotworową, leczonych bisfosfonianami, w tym kwasem zoledronowym. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię i kortykosteroidy. Większość opisanych przypadków była związana z zabiegami stomatologicznymi takimi jak ekstrakcja zęba. Wielu pacjentów miało objawy miejscowego zakażenia, w tym stany zakażenia i zapalenia kości. Należy rozważyć badanie stomatologiczne z odpowiednimi zabiegami zapobiegawczymi przed leczeniem bisfosfonianami u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka (chemioterapią nowotworów, leczeniem kortykosteroidami, złą higieną jamy ustnej). W trakcie leczenia należy w miarę możliwości unikać u</p>	<p>Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia bólu w jamie ustnej, zębów i(lub) żuchwy, obrzęku lub owrzodzeń w jamie ustnej, drętwienia lub uczucia ciężkości szczęki oraz obłuzowanie się zębów. Mogą być to objawy uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szuchwy).</p>

	<p>tych pacjentów przeprowadzania inwazyjnych zabiegów stomatologicznych. Zabiegi chirurgii szczękowej mogą nasilać martwicę kości żuchwy u pacjentów w trakcie leczenia bisfosfonianami. Nie ma jak dotąd danych dotyczących pacjentów wymagających zabiegów stomatologicznych, sugerujących czy przerwanie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko martwicy kości żuchwy. Ocena kliniczna przez lekarza leczącego powinna wyznaczać plan postępowania dla każdego pacjenta w oparciu o indywidualną ocenę korzyści/ryzyko.</p>	
<p>Objawy po podaniu dawki: Zmiana syntezy niektórych białek surowicy krwi w trakcie reakcji zapalnej; reakcja ta zapewnia szybką ochronę gospodarza przed drobnoustrojami przez nieswoiste mechanizmy obronne. (Reakcja fazy ostrej)</p>	<p>To działanie niepożądane obejmuje zespół objawów takich jak gorączka, bóle mięśni, ból głowy, bóle kończyn, nudności, wymioty, biegunka i bóle stawów. Objawy występują typowo w ciągu pierwszych 3 dni po podaniu wlewu kwasu zoledronowego, a reakcję tę określa się również terminem objawy "grypopodobne" lub objawy "po podaniu dawki".</p>	<p>Należy poinformować lekarza o wszelkich poniższych objawach możliwie jak najszybciej po ich wystąpieniu: Ból głowy i objawy grypopodobne takie jak gorączka, zmęczenie, osłabienie, senność, dreszcze i bóle kości, stawów i(lub) mięśni. W większości przypadków nie ma potrzeby specjalnego leczenia, a objawy ustępują w krótkim czasie (kilka godzin lub dni).</p>
<p>Nieprawidłowa częstość skurczów mięśnia sercowego, w której poszczególne włókna mięśniowe działają bez koordynacji (migotanie przedsionków).</p>	<p>Ta choroba serca może powodować niemiary i często nieprawidłowo szybkie uderzenia serca. W kilku badaniach klinicznych stwierdzono zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków.</p>	<p>Należy natychmiast poinformować lekarza o wszelkich poniższych ciężkich działaniach niepożądanych: Niemiary rytm serca (migotanie przedsionków) stwierdzano u pacjentek otrzymujących kwas zoledronowy w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Obecnie nie jest jasne, czy ten niemiary rytm serca jest powodowany przez kwas zoledronowy.</p>

Szybko postępująca, zagrażająca życiu reakcja alergiczna (anafilaksja)	Opisano występowanie ciężkich reakcji alergicznych związanych z leczeniem kwasem zoledronowym.	W trakcie oraz po leczeniu kwasem zoledronowym konieczne jest monitorowanie występowania objawów alergicznych.
Interakcja z lekami stosowanymi w hamowaniu rozwoju nowotworowych naczyń krwionośnych (Interakcja z lekami antyangiogennymi)	Połączenie tych leków z kwasem zoledronowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania martwicy kości żuchwy.	Lekarz powinien stosować kwas Zoledronowy z lekami antyangiogennymi, takimi jak na przykład bewacizumab, sorafenib, sunitynib, pazopanib, ewerolimus, talidomid itp. wyłącznie z zachowaniem ostrożności.
Choroby płuc obejmujące tkanki i przestrzeń wokół pęcherzyków płucnych (śródmiaższowa choroba płuc)	Choroba płuc obejmująca tkanki i przestrzeń wokół pęcherzyków płucnych może występować w powiązaniu z kwasem zoledronowym. Jest bardzo trudna w rozpoznaniu i leczeniu, w rzadkich przypadkach jedynym leczeniem jest przeszczepienie płuc.	Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia objawów takich jak trudności w oddychaniu w spoczynku, lub nasilające się po wysiłku, ze świszczącym oddechem i kaszlem, które mogą wskazywać na problem z płucami.
Bóle kości, stawów i(lub) mięśni. (Ból mięśniowo-szkieletowy)	Bóle kości, stawów i(lub) mięśni były opisywane u pacjentów przyjmujących kwas zoledronowy, jednak nie występowały często. Objawy pojawiały się od jednego dnia do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia. U większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia. Niektóre objawy mogły nawracać w trakcie ponownego leczenia pacjenta kwasem zoledronowym lub innym lekiem tej samej klasy co kwas zoledronowy (bisfosfonianem).	Należy poinformować lekarza w razie wystąpienia bólu kości, stawów i(lub) mięśni lub w przeszłości w trakcie/po poprzednim leczeniu kwasem zoledronowym lub innym lekiem tej samej klasy co kwas zoledronowy (bisfosfonianem).

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód dlaczego jest to uważane za potencjalne ryzyko)
Zaburzenia rytmu serca: duża i niejednorodna	U pacjentów leczonych kwasem zoledronowym opisano występowanie małego stężenia wapnia we krwi. Opisano występowanie <i>zaburzeń rytmu serca</i> i neurologicznych zdarzeń

<p>grupa stanów chorobowych, w których występuje nieprawidłowa aktywność elektryczna serca. Czynność serca może być zbyt szybka lub zbyt wolna i może być miarowa lub niemiarowa. (Arytmie serca)</p>	<p>niepożądanych (obejmujących drgawki, drętwienie i kurcze mięśni) wtórne do przypadków ciężkich stanów wywołanych małym stężeniem wapnia we krwi. Opisano przypadki ciężkich stanów wywołanych małym stężeniem wapnia we krwi wymagające hospitalizacji. W niektórych przypadkach były to stany zagrożenia życia. Zaburzenia rytmu serca wtórne do małego stężenia wapnia we krwi mogą występować u do 1 na 1000 osób. <i>Migotanie przedsionków</i> jest to nieprawidłowa częstość skurczów mięśnia sercowego, w której poszczególne włókna mięśniowe działają bez koordynacji. Ta choroba serca może powodować niemiarowe i często nieprawidłowo szybkie uderzenia serca. W kilku badaniach klinicznych stwierdzono zwiększoną częstość występowania migotania przedsionków.</p>
<p>Mózgowo-naczyniowe działania niepożądane: zaburzenia czynności mózgu związane z chorobą naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg. (Mózgowo-naczyniowe działania niepożądane)</p>	<p>Takie zdarzenia były rejestrowane przy stosowaniu podobnych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy.</p>
<p>Małe jednostki (kłębuszki) filtrujące w nerkach, które filtrują produkty metabolizmu z krwi i rozpoczynają wytwarzanie moczu, są uszkodzone i zaczynają włókniec (ogniskowe segmentowe szklawiejące kłębuszkowe zapalenie nerek)</p>	<p>Takie zdarzenia były rejestrowane przy stosowaniu podobnych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy.</p>
<p>Słabe gojenie się złamań kości (Upośledzone gojenie kostne)</p>	<p>Takie zdarzenia były rejestrowane przy stosowaniu podobnych produktów leczniczych zawierających kwas zoledronowy.</p>
<p>Nietypowe złamania szyjki kości udowej</p>	<p>Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniary, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie, skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej, od miejsca</p>

	zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie, przy czym w badaniach obrazowych, często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej, widoczne są cechy złamań z przeciężenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Opisywano również słabe gojenie się tych złamań.
Interakcja z lekami nefrotoksycznymi (lekami wpływającymi na czynność nerek)	Kwas zoledronowy jest wydalany przez nerki. Wymagane jest zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu kwasu zoledronowego z lekami wpływającymi na czynność nerek (np. specjalną grupą leków stosowanych w leczeniu zakażeń (aminoglikozydy) oraz leków pobudzających wytwarzanie moczu (leki moczopędne), które mogą powodować zmniejszenie objętości płynów w organizmie. W takich przypadkach leki mogą się kumulować i wywoływać działania niepożądane.
Stosowanie poza wskazaniami we wrodzonej łamliwości kości (osteogenesis imperfecta) (Stosowanie leku we wrodzonej wadzie kości charakteryzującej się kruchością kości, które są bardziej podatne na złamania)	W ChPL zamieszczono informacje o dwóch badaniach dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u dzieci z ciężką wrodzoną łamliwością kości (wadą genetyczną zwaną także "chorobą kruchych kości"). jednak nie ustalono, czy dzieci te będą odnosić korzyści z leczenia kwasem zoledronowym.
Błąd medyczny	Występują różne produkty medyczne zawierające kwas zoledronowy o różnych wskazaniach, wielkościach dawki i schematach dawkowania.

Informacje pominięte

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwasu zoledronowego u dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat. Aktualnie dostępne dane zostały zamieszczone w punkcie 5.1, jednak nie można określić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.
Wpływ na płodność	Nie jest dokładnie poznany definitywny wpływ kwasu zoledronowego na płodność u ludzi, ponieważ badania kwasu zoledronowego na zwierzętach zostały zakończone przed czasem z

Poufne

	powodu nasilonych działań niepożądanych.
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią	Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u kobiet w ciąży. Kwas zoledronowy nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy kwas zoledronowy przenika do mleka kobiecego.
Stosowanie u pacjentów ze znacznie zmniejszoną czynnością nerek (niewydolność nerek) (Stan, w którym nerki nie są zdolne do odpowiedniej filtracji produktów metabolizmu z krwi)	Nie zaleca się stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek z powodu zwiększonego ryzyka uszkodzenia nerek. W razie nagłej niezdolności nerek do filtracji produktów metabolizmu z krwi może dojść nawet do ostrej niewydolności nerek. Dostępna jest jedynie ograniczona liczba danych dotyczących stosowania kwasu zoledronowego u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem nerek.
Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby (niezdolność wątroby do prawidłowych funkcji syntez i metabolizmu w ramach prawidłowej fizjologii)	Z uwagi na ograniczone dane kliniczne u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, nie można podać specjalnych zaleceń dla tej grupy pacjentów.
Rasy inne niż rasa biała	Nie wiadomo, czy istnieją różnice w farmakokinetyce kwasu zoledronowego między różnymi rasami.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie dotyczy

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu leku do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Kwestie bezpieczeństwa	Uwagi
Wersja 2	22 lipca 2014	Niewydolność krążenia została <i>usunięta</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)

Poufne

Wersja 2	22 lipca 2014	Hipofosfatemia i hipomagnezemia zostały <i>usunięte</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Interakcja leku z lekami, które również zawierają kwas zoledronowy i są stosowane w leczeniu osteoporozy i innych chorób nienowotworowych kości została <i>usunięta</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Ból mięśniowo-szkieletowy został <i>usunięty</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Interakcja leku z aminoglikozydami została połączona z interakcją leku z innymi potencjalnie nefrotoksycznymi lekami i wymieniona jako "Interakcja leku z lekami nefrotoksycznymi" jako ważne potencjalne ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn został <i>usunięty</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Zdarzenia niepożądane dotyczące oczu zostały <i>usunięte</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Zaburzenia żołądka i jelit u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości zostały <i>usunięte</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Interakcja z lekami antyangiogennymi została <i>dodana</i> jako rozpoznane ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Śródmiąższowa choroba płuc została <u>oceniona ponownie</u> jako rozpoznane ryzyko zamiast potencjalnego ryzyka.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)

Wersja 2	22 lipca 2014	Wpływ na płodność został <u>oceniony ponownie</u> jako informacja pominięta zamiast potencjalnego ryzyka.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Zaburzenia rozwoju kości u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości zostały <i>usunięte</i> jako potencjalne ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Postępująca utrata słuchu u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości została <i>usunięta</i> jako potencjalne ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Zwiększone ryzyko złamań u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości typu I zostało <i>usunięte</i> jako potencjalne ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Nietypowe złamania kości udowej zostały <u>ocenione ponownie</u> jako potencjalne ryzyko zamiast rozpoznanego ryzyka.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Interakcja leku z lekami nefrotoksycznymi została <u>oceniona ponownie</u> jako potencjalne ryzyko zamiast rozpoznanego ryzyka.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Stosowanie poza wskazaniami we wrodzonej łamliwości kości zostało <i>dodane</i> jako potencjalne ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Błąd medyczny został <i>dodany</i> jako potencjalne ryzyko.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Pacjenci pediatryczni < 1. roku życia z wrodzoną łamliwością kości zostali <i>usunięci</i> jako informacja pominięta.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 2	22 lipca 2014	Okres ciąży i karmienia piersią został <i>połączony</i> jako Okres ciąży i laktacji (informacja pominięta)	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)

Wersja 2	22 lipca 2014	Pacjenci pediatryczni z upośledzeniem czynności nerek zostali <i>usunięci</i> jako informacja pominięta.	Według wstępnego raportu oceniającego RMS Dzień 70 (13 maja 2014)
Wersja 3	20 października 2014	Nie było zmiany dotyczącej kwestii bezpieczeństwa.	Nie dotyczy
Wersja 4	10 grudnia 2014	Ból mięśniowo-szkieletowy został <u> dodany </u> jako rozpoznane ryzyko.	
Wersja 5	20 stycznia 2015	Nie było zmiany dotyczącej kwestii bezpieczeństwa.	Nie dotyczy
Wersja 6	06 lutego 2015	Nie było zmiany dotyczącej kwestii bezpieczeństwa.	Nie dotyczy