

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Osagrand, 3 mg, roztwór do wstrzykiwań

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

1 ampułka zawiera 3 mg kwasu ibandronowego w 3 ml roztworu (w postaci 3,375 mg sodu ibandronianu jednowodnego).

Stężenie kwasu ibandronowego w roztworze do wstrzykiwań wynosi 1 mg w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Bezbarwny roztwór pozbawiony cząstek stałych.

Wartość pH roztworu wynosi 3,465 – 4,235 a osmolalność wynosi między 270 a 310 mosmol/kg.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań (patrz punkt 5.1). Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona.

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Osagrand powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

##### Dawkowanie

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

Pacjenci muszą otrzymywać uzupełniająco wapń i witaminę D (patrz punkty 4.4 i 4.5).

W razie pominięcia dawki, następną iniekcję produktu leczniczego należy wykonać tak szybko, jak to jest możliwe. Kolejne wstrzyknięcia produktu leczniczego należy planować co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji.

Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Osagrand, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.

##### Szczególne grupy pacjentów

###### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

Ze względu na ograniczoną ilość odpowiednich danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) lub

z klirensem kreatyniny (oznaczonym lub oszacowanym) poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek dostosowywanie dawki produktu leczniczego nie jest konieczne, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest równe lub mniejsze niż 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) lub klirens kreatyniny (oznaczony lub oszacowany) jest równy lub większy niż 30 ml/min.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)*

Dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania kwasu ibandronowego u dzieci w wieku poniżej 18 lat i dlatego nie badano kwasu ibandronowego w tej populacji (patrz punkty 5.1 i 5.2).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy do podawania dożylnego - we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 15-30 sekund, co trzy miesiące.

Produkt leczniczy należy podawać wyłącznie dożylnie (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hipokalcemia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nieprawidłowe podanie

Należy zachować ostrożność, aby nie podać produktu leczniczego Osagrand do wstrzykiwań dotętniczo lub obok żyły, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzenia tkanek.

#### Hipokalcemia

Kwas ibandronowy, podobnie jak inne podawane dożylnie bisfosfoniany, może powodować przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym do wstrzykiwań należy koniecznie wyrównać istniejącą hipokalcemię. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również należy skutecznie leczyć przed rozpoczęciem leczenia kwasem ibandronowym do wstrzykiwań.

Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać suplementy wapnia i witaminy D w odpowiednich dawkach.

#### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu anafilaktycznego, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

Odpowiednie wsparcie medyczne i urządzenia monitorujące czynności życiowe powinny być łatwo dostępne podczas dożylnego podawania kwasu ibandronowego do wstrzykiwań. Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub inna ciężka reakcja nadwrażliwości/alergiczna należy niezwłocznie przerwać podawanie wstrzyknięcia i rozpocząć odpowiednie leczenie.

### Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami lub stosujący inne produkty lecznicze, które mogą niekorzystnie działać na nerki, powinni być poddawani regularnym kontrolom w trakcie leczenia, zgodnie z zasadami sztuki lekarskiej.

Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy powyżej 200  $\mu\text{mol/l}$  (2,3 mg/dl) lub z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### Zaburzenia czynności serca

U pacjentów z ryzykiem wystąpienia niewydolności serca należy unikać przewodnienia.

### Martwica kości szczęki i żuchwy

Po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów otrzymujących produkt Osagrand w leczeniu osteoporozy raportowano bardzo rzadkie przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Należy odroczyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi zmianami tkanek miękkich w jamie ustnej.

U pacjentów z jednocześnie występującymi czynnikami ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem Osagrand zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i stomatologicznego leczenia zapobiegawczego oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Dokonując oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta powinny zostać uwzględnione następujące czynniki ryzyka:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko występuje po zastosowaniu leków o dużej sile działania), droga podania (większe ryzyko w przypadku podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej,
- rozpoznanie choroby nowotworowej, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu,
- jednocześnie stosowane: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi,
- nieprawidłowa higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroby zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zębów.

Należy zachęcać wszystkich pacjentów do należytego dbania o higienę jamy ustnej, rutynowych kontrolnych badań stomatologicznych i natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej, takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, lub niegojące się owrzodzenia lub obecność wydzieliny podczas leczenia produktem leczniczym Osagrand. W czasie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne należy wykonywać jedynie po starannym rozważeniu wskazań i unikać ich przeprowadzania w terminie bliskim podania produktu leczniczego Osagrand.

Plan postępowania z pacjentami, u których wystąpi martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym posiadającym doświadczenie w leczeniu ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Osagrand, aż do ustąpienia ONJ oraz zminimalizować czynniki ryzyka ONJ, o ile jest to możliwe.

### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania bisfosfonianów odnotowano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego, głównie związaną z długotrwałym leczeniem. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie steroidów i chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących bisfosfoniany, u których występują objawy związane z uchem, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Nietypowe złamania kości udowej

Zgłaszano przypadki nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości udowej u osób stosujących bisfosfoniany, głównie u pacjentów długotrwale leczonych z powodu osteoporozy. Te poprzeczne lub krótkie skośne złamania mogą pojawić się w dowolnym miejscu wzdłuż całej kości udowej - od miejsca zlokalizowanego tuż pod krętarzem mniejszym aż do okolicy nadkłykciowej. Do tego typu złamań dochodzi po minimalnym urazie lub bez urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból uda lub ból w pachwinie. W badaniach obrazowych często na kilka tygodni lub miesięcy przed całkowitym złamaniem kości udowej widoczne są cechy złamań z przeciążenia. Złamania często występują obustronnie, dlatego u leczonych bisfosfonianami pacjentów, u których stwierdzono złamanie trzonu kości udowej, należy zbadać kość udową w drugiej kończynie. Zgłaszano również słabe gojenie się tych złamań. Na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów, u których podejrzewa się nietypowe złamanie kości udowej, należy rozważyć odstawienie bisfosfonianów do czasu przeprowadzenia oceny.

Należy zalecić pacjentom, żeby zgłaszali pojawienie się jakiegokolwiek bólu w obrębie uda, biodra lub pachwiny występującego w trakcie leczenia bisfosfonianami, a każdy pacjent zgłaszający się z takimi objawami powinien być zbadany pod względem obecności niecałkowitego złamania kości udowej (patrz punkt 4.8).

#### *Nietypowe złamania innych kości długich*

W przypadku pacjentów otrzymujących długotrwale leczenie stwierdzano też nietypowe złamania innych kości długich, takich jak kość łokciowa i piszczelowa. Podobnie jak w przypadku nietypowych złamań kości udowej, do złamań tych dochodzi po minimalnym urazie lub bez doznania urazu, a niektórzy pacjenci odczuwają ból prodromalny przed wystąpieniem pełnego złamania. W przypadku złamania kości łokciowej może to wynikać z powtarzającego się obciążenia związanego z długotrwałym stosowaniem sprzętu wspomagającego chodzenie (patrz punkt 4.8).

#### Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce (3ml), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów (patrz punkt 5.2). Kwas ibandronowy wydalaný jest wyłącznie przez nerki i nie ulega żadnej biotransformacji.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Osagrand przeznaczony jest dla kobiet w okresie postmenopauzalnym i nie może być przyjmowany przez kobiety w wieku rozrodczym.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w okresie ciąży. Badania na szczurach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy przenika do mleka ludzkiego. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu produktu leczniczego. Kwasu ibandronowego nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kwasu ibandronowego na płodność u ludzi. W badaniach kwasu ibandronowego podawanego doustnie, dotyczących rozrodczości szczurów wykazano zmniejszenie płodności. Badania dotyczące płodności szczurów z kwasem ibandronowym podawanym dożylnie wykazały zmniejszenie płodności po stosowaniu dużych dawek produktu (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na podstawie profilu farmakodynamicznego i farmakokinetycznego oraz zgłaszanych działań niepożądanych, przypuszcza się, że kwas ibandronowy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najpoważniejsze zgłoszone działania niepożądane to reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny, nietypowe złamania kości udowej, martwica kości szczęki i żuchwy oraz zapalenie oka (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle stawów i objawy grypopodobne. Objawy te są zazwyczaj związane z pierwszą dawką, zazwyczaj trwają krótko, są o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i zazwyczaj ustępują w trakcie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania środków leczniczych (patrz podpunkt „Choroba grypopodobna”).

### Zestawienie działań niepożądanych w formie tabelarycznej

W Tabeli 1 przedstawiono przegląd działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badań klinicznych kontrolowanych placebo, z czego znaczną część stanowili pacjenci biorący udział w pilotażowym trzyletnim badaniu dotyczącym złamań (MF 4411).

W pilotażowym, dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16550) ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego podawanego we wstrzyknięciach dożylnych w dawce 3 mg co 3 miesiące i podawanego doustnie w dawce 2,5 mg na dobę był podobny. Ogólny odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane po zastosowaniu kwasu ibandronowego we wstrzyknięciach w dawce 3 mg co 3 miesiące, wynosił 26,0% po roku i 28,6% po dwóch latach. Większość przypadków działań niepożądanych nie doprowadziła do przerwania leczenia.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej z zastosowaniem klasyfikacji układów i narządów MedDRA i różnicowane pod kątem częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie, które otrzymywały kwas ibandronowy we wstrzyknięciu w dawce 3 mg co trzy miesiące lub kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę w badaniach III fazy BM16550 i MF4411 oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Zaostrzenie astmy
	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
	Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny*†
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hipokalcemia†
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Rzadko	Zapalenie oka*†
Zaburzenia naczyń	Niezbyt często	Zapalenie żył i (lub) zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, dyspepsja, biegunka, ból brzucha, nudności, zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona†, rumień wielopostaciowy†, pęcherzowe zapalenie skóry†
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców
	Niezbyt często	Bóle kostne
	Rzadko	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej†
	Bardzo rzadko	Martwica kości szczęki i żuchwy*†, martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów) †
	Częstość nieznana	Nietypowe złamania kości długich innych niż kość udowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Choroba grypopodobna*, zmęczenie
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu iniekcji, osłabienie

\*Więcej informacji patrz poniżej

† Zidentyfikowano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Choroba grypopodobna

Do choroby grypopodobnej zaliczono zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy, takie jak: ból mięśni, ból stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu i bóle kostne.

##### Martwica kości szczęki i żuchwy

Raportowano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy, przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej, leczonych produktami hamującymi proces resorpcji kości, takimi jak kwas ibandronowy (patrz punkt 4.4.). Przypadki ONJ zgłaszano po wprowadzeniu na rynek kwasu ibandronowego.

##### Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej

Pomimo że patofizjologia jest niepewna, dowody pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko nietypowych złamań podkrętarzowych i złamań trzonu kości udowej podczas długotrwale stosowanej terapii bisfosfonianami w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, zwłaszcza po upływie trzech do pięciu lat stosowania. Ryzyko bezwzględne nietypowych złamań podkrętarzowych i trzonu kości długiej (działanie niepożądane bisfosfonianów) pozostaje bardzo niskie.

##### Zapalenie oka

Zdarzenia takie jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i twardówki były raportowane po stosowaniu kwasu ibandronowego. W niektórych przypadkach zdarzenia te nie ustępują do czasu zakończenia leczenia kwasem ibandronowym.

##### Reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny

Odnotowano przypadki reakcji anafilaktycznej/wstrząsu anafilaktycznego, w tym przypadki śmiertelne w grupie pacjentów leczonych kwasem ibandronowym podawanym dożylnie.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02 - 222 Warszawa.

Tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak dostępnych informacji na temat specyficznego leczenia przedawkowania kwasu ibandronowego. Na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy można oczekiwać, że dożylne przedawkowanie może spowodować hipokalcemię, hipofosfatemię i hipomagnezemię. Istotne klinicznie obniżenie stężenia wapnia, fosforu i magnezu w surowicy należy skorygować, podając dożylne odpowiednio: glukonian wapnia, fosforan potasu lub sodu i siarczan magnezu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w chorobach układu kostnego, bisfosfoniany.  
kod ATC: M05BA06.

#### Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; produkt leczniczy działa wybiórczo na tkankę kostną, selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje stopniowy przyrost masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zwolnieniu przyspieszonego obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

#### Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. *In vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie przez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja kości, co prowadzi do zwiększenia prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano produktu leczniczego.

Doświadczenia na modelach zwierzęcych potwierdzają, że kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie znaleziono żadnych dowodów wskazujących na upośledzenie mineralizacji, nawet po zastosowaniu dawek 5000 razy większych niż wymagane w leczeniu osteoporozy.

Zarówno codzienne, jak i okresowe (z wydłużonymi okresami przerw pomiędzy kolejnymi dawkami) długotrwałe podawanie produktu leczniczego szczurom, psom i małpom wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi, skuteczność kwasu ibandronowego podawanego w schemacie dawkowania zarówno codziennie, jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania produktu leczniczego trwającym 9-10-tygodni, została potwierdzona badaniem klinicznym (MF 4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W badaniach na modelach zwierzęcych kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego [takich jak deoksyrydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)].

Zarówno codzienne, jak i okresowe (z zachowaniem 9-10-tygodniowej przerwy bez podawania produktu raz na kwartał) dawki doustne, jak również dawki dożylne kwasu ibandronowego stosowane u kobiet po menopauzie prowadziły do zmian biochemicznych wskazujących na zależne od dawki zahamowanie resorpcji kości.

Dożylne podawanie kwasu ibandronowego powodowało obniżenie stężeń telopeptydu C łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX) w surowicy w ciągu 3-7 dni od rozpoczęcia leczenia i prowadziło do zmniejszenia stężeń osteokalcyny w ciągu 3 miesięcy.

Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych, obserwowanych przed leczeniem, wskaźników typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie.

Badania histologiczne biopsatów kostnych po dwóch i trzech latach leczenia kobiet po menopauzie doustnymi dawkami kwasu ibandronowego 2,5 mg na dobę i przerywanymi dożylnymi dawkami do 1 mg co 3 miesiące, wykazały prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji. Po dwóch latach stosowania kwasu ibandronowego w iniekcjach w dawce 3 mg również stwierdzono oczekiwane zmniejszenie obrotu kostnego, prawidłową jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

#### Skuteczność kliniczna

Należy uwzględnić niezależne czynniki ryzyka, takie jak: mała wartość BMD, wiek, występowanie złamań w przeszłości, występowanie złamań w wywiadzie rodzinnym, wysoki obrót kostny i niski wskaźnik masy ciała, w celu identyfikacji kobiet, u których ryzyko wystąpienia złamań związanych z osteoporozą jest zwiększone.

#### Kwas ibandronowy w dawce 3 mg podawany w iniekcjach co 3 miesiące

*Gęstość mineralna kości (BMD, ang. Bone Mineral Density)*

W dwuletnim, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (BM 16550) dotyczącym równoważności leczenia (ang. *non-inferiority study*) z udziałem kobiet po menopauzie (1386 kobiet w wieku 55-80 lat) z osteoporozą [z początkową wartością BMD kręgosłupa lędźwiowego T-score poniżej -2,5 SD (odchylenie standardowe)] wykazano, że kwas ibandronowy w dawce 3 mg podawany w iniekcjach dożylnych co 3 miesiące jest co najmniej równie skuteczny, jak kwas ibandronowy podawany doustnie w dawce 2,5 mg na dobę. Potwierdziła to zarówno podstawowa analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Analiza pierwotna danych z badania BM 16550 po jednym roku i analiza potwierdzająca po 2 latach wykazały, że dawka 3 mg podawana w iniekcjach co 3 miesiące, jest co najmniej równie skuteczna jak dawka 2,5 mg na dobę podawana doustnie pod względem średniego zwiększenia wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego, całego stawu biodrowego, szyjki kości udowej i krętarza (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana wskaźnika BMD w stosunku do wartości wyjściowej dotycząca kręgosłupa lędźwiowego, całego stawu biodrowego, szyjki kości udowej i krętarza po jednym roku (pierwotna analiza) i dwóch latach leczenia (populacja zgodna z protokołem badania ang. *Per-protocol Population*) w badaniu BM 16550.

	Dane po jednym roku w badaniu BM 16550		Dane po dwóch latach w badaniu BM 16550	
Średnie względne odchylenie od wartości początkowej w % [95% CI]	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=377)	Kwas ibandronowy w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=365)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=334)	Kwas ibandronowy w iniekcji w dawce 3 mg co 3 miesiące (N=334)
BMD kręgosłupa lędźwiowego L2-L4	3,8 [3,4; 4,2]	4,8 [4,5; 5,2]	4,8 [4,3; 5,4]	6,3 [5,7; 6,8]
BMD w całym polu kości udowej	1,8 [1,5; 2,1]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,8; 2,6]	3,1 [2,6; 3,6]
BMD szyjki kości udowej	1,6 [1,2; 2,0]	2,3 [1,9; 2,7]	2,2 [1,8; 2,7]	2,8 [2,3; 3,3]
BMD krętarza	3,0 [2,6; 3,4]	3,8 [3,2; 4,4]	3,5 [3,0; 4,0]	4,9 [4,1; 5,7]

Ponadto, w prospektywnie zaplanowanej analizie udowodniono przewagę kwasu ibandronowego podawanego w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące nad kwasem ibandronowym stosowanym doustnie

w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego po jednym roku ( $p < 0,001$ ) i po dwóch latach ( $p < 0,001$ ).

W odniesieniu do BMD kręgosłupa lędźwiowego, u 92,1 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące stwierdzono wzrost lub utrzymanie na niezmiennym poziomie wartości BMD po 1 roku leczenia (tj. kobiety te odpowiedziały na terapię) w porównaniu do 84,9% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy doustnie w dawce 2,5 mg raz na dobę ( $p = 0,002$ ). Po 2 latach leczenia zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD kręgosłupa lędźwiowego stwierdzono u 92,8% pacjentów otrzymujących 3 mg w iniekcjach i 84,7% pacjentów otrzymujących 2,5 mg doustnie ( $p = 0,001$ ).

W odniesieniu do BMD całego pola kości udowej, 82,3% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące odpowiedziało na leczenie po jednym roku w porównaniu do 75,1% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy doustnie w dawce 2,5 mg na dobę ( $p=0,02$ ). Po 2 latach leczenia zwiększenie lub utrzymanie dotychczasowego wskaźnika BMD całego pola kości udowej stwierdzono u 85,6% pacjentów otrzymujących 3 mg w iniekcjach i 77,0% pacjentów otrzymujących 2,5 mg doustnie ( $p=0,004$ ).

Odsetek pacjentów, u których po jednym roku dotychczasowy wskaźnik BMD zwiększył się lub utrzymał się, zarówno w przypadku kręgosłupa lędźwiowego, jak i całego pola kości udowej, wynosił 76,2% w grupie otrzymującej 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące i 67,2% w grupie otrzymującej 2,5 mg na dobę doustnie ( $p = 0,007$ ). Po dwóch latach kryterium to spełniało 80,1% pacjentów grupie otrzymującej 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące oraz 68,8% w grupie otrzymującej 2,5 mg na dobę doustnie ( $p = 0,001$ ).

#### *Biochemiczne markery obrotu kostnego*

We wszystkich punktach czasowych wykonywania pomiarów obserwowano klinicznie istotne obniżenie stężenia CTX w surowicy. Po 12 miesiącach mediana względnych zmian w stosunku do stanu początkowego wynosiła -58,6% w przypadku schematu 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące oraz -62,6% w przypadku schematu 2,5 mg na dobę doustnie. Ponadto, 64,8% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 3 mg w iniekcjach co 3 miesiące uznano za odpowiadające na leczenie (przy czym odpowiedź definiowano jako zmniejszenie o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości początkowej) w porównaniu do 64,9% pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg na dobę doustnie. Obniżenie stężenia osocznego CTX utrzymało się przez okres 2 lat, przy czym ponad połowę pacjentów uznano za odpowiadających na leczenie w obu grupach terapeutycznych.

W oparciu o wyniki badania BM 16550 oczekuje się, że kwas ibandronowy podawany w iniekcji dożylniej w dawce 3 mg co 3 miesiące będzie co najmniej tak samo skuteczny w zapobieganiu złamaniom, jak kwas ibandronowy podawany schemacie dawkowania 2,5 mg na dobę doustnie.

#### *Kwas ibandronowy w tabletkach w dawce 2,5 mg na dobę*

W początkowym, trzyletnim, randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, badaniu dotyczącym złamań (MF 4411) wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiograficznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgow (Tabela 3). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg na dobę i nowy schemat dawkowania - 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy między podaniem dawki a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55 do 80 lat, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] był od -2 do -5 SD poniżej średniej przed menopauzą (ang. *T-score*) i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgow. Wszyscy pacjenci otrzymywali 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 pacjentów. Wykazano, że stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgow. W czasie trzech lat trwania badania ten schemat leczenia

zmniejszył występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62% ( $p = 0,0001$ ). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61% ( $p = 0,0006$ ).

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia ( $p = 0,056$ ). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania. Nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.

Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgów również zmniejszyła się istotnie o 49% po 3 latach ( $p = 0,011$ ). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgów odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu w porównaniu z placebo ( $p < 0,0001$ ).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania (MF 4411) dotyczącego złamań (% , 95% CI).

	Placebo (N=974)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=977)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzone morfometrycznie		62% (40,9; 75,1)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	9,56% (7,5; 11,7)	4,68% (3,2; 6,2)
Zmniejszenie ryzyka względnego Jawne klinicznie złamanie kręgów		49% (14,03; 69,49)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	5,33% (3,73; 6,92)	2,75% (1,61; 3,89)
BMD – średnia zmiana, wobec wartości początkowych, w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,26% (0,8; 1,7)	6,54% (6,1; 7,0)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3. roku	-0,69% (-1,0; -0,4)	3,36% (3,0; 3,7)

Działanie lecznicze kwasu ibandronowego oceniano także poddając analizie podgrupy pacjentów, u których początkowy wynik BMD T-score wynosił mniej niż -2,5 (Tabela 4). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgów było porównywalne ze zmniejszeniem ryzyka w całej populacji.

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania (MF 4411) dotyczącego złamań (% , 95% CI) u pacjentów z początkową wartością wskaźnika BMD T-score w odcinku lędźwiowym mniejszym niż -2,5.

	Placebo (N=587)	Kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzone morfometrycznie		59% (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	12,54% (9,53; 15,55)	5,36% (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego Jawne klinicznie złamanie kręgów		50% (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	6,97% (4,67; 9,27)	3,57% (1,89; 5,24)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13% (0,6; 1,7)	7,01% (6,5; 7,6)
BMD – średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3. roku	-0,70% (-1,1; -0,2)	3,59% (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentów uczestniczących w badaniu MF 4411 nie zaobserwowano zmniejszenia złamań pozakręgowych, jednak kwas ibandronowy podawany codziennie wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score  $\leq -3,0$ ), gdzie zaobserwowano redukcję ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie doustnie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę w tabletkach spowodowało stopniowe zwiększanie się wartości BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3% w porównaniu z grupą placebo i o 6,5% w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8% w szyjce kości udowej, o 3,4% w całym polu kości udowej i o 5,5% w krętarzu.

Biochemiczne markery obrotu kostnego (takie jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazały oczekiwane zmniejszenie do wartości sprzed menopauzy i osiągnęły maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy przy zastosowaniu kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg na dobę.

Wcześniej, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50%.

#### Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.2)

Kwas ibandronowy nie był badany u dzieci i młodzieży, dlatego brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

W wielu badaniach prowadzonych na zwierzętach i u ludzi wykazano, że podstawowe farmakologiczne działanie kwasu ibandronowego na kości nie jest bezpośrednio związane z rzeczywistym stężeniem w osoczu.

Stężenie kwasu ibandronowego w osoczu wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki po dożylnym podaniu 0,5 mg do 6 mg.

#### Wchłanianie

Nie dotyczy.

#### Dystrybucja

Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany z moczem. U ludzi, pozorna, końcowa objętość dystrybucji wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50%. Wiązanie z białkami osocza wynosi 85-87% (ocena na podstawie badań *in vitro* dla stężeń terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi z powodu wypierania jest małe.

#### Metabolizm

Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.

#### Eliminacja

Kwas ibandronowy jest usuwany z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50% u kobiet po menopauzie), zaś pozostała część jest wydalana przez nerki w niezmienionej formie.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści się w przedziale 10-72 godzin. Ponieważ obliczone wartości zależą w dużej mierze od czasu trwania badania, stosowanej dawki i czułości metody oznaczeń, rzeczywisty końcowy okres półtrwania może być znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów.

Początkowe stężenia w osoczu szybko się zmniejszają, osiągając 10% wartości maksymalnej w ciągu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu dożylnym i doustnym.

Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60% klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, że różnica pomiędzy pozornym klirensiem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem kwasu ibandronowego w układzie kostnym.

Wydaje się, że sposób wydalania nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych systemów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych (patrz punkt 4.5). Ponadto kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów.

#### Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych

##### *Płeć*

Farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.

##### *Rasa*

Nie ma dowodów jakiegokolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są ograniczone.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensem kreatyniny ( $CL_{cr}$ ).

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{cr} \geq 30$  ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CL_{cr} < 30$  ml/min), którzy otrzymywali doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, jego stężenie w surowicy było 2–3-krotnie większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zmniejszał się odpowiednio o 67%, 77% i 50%, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji produktu związanej ze zwiększeniem ekspozycji na produkt leczniczy. Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania kwasu ibandronowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek była oceniana jedynie w niewielkiej grupie pacjentów leczonych hemodializą. Dlatego farmakokinetyka kwasu ibandronowego u pacjentów, którzy nie są poddawani hemodializie jest nieznana. Ze względu na ograniczoną dostępność danych, kwas ibandronowy nie powinien być stosowany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2)*

Brak danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji kwasu ibandronowego, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytowi przez tkankę kostną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)*

W analizach wieloczynnikowych wiek nie okazał się niezależnym czynnikiem każdego z badanych parametrów farmakokinetycznych. Czynnikiem wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący zaburzeń czynności nerek).

##### *Dzieci i młodzież (patrz punkty 4.2 i 5.1)*

Brak danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego w tych grupach wiekowych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działanie toksyczne, jak np. cechy uszkodzenia nerek, obserwowano u psów jedynie po dawkach uważanych za większe niż maksymalne dawki podawane ludziom i powinno mieć to niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

#### Działanie mutagenne i (lub) rakotwórcze

Nie stwierdzono żadnych oznak działania rakotwórczego. Badania genotoksyczności nie wykazały żadnych dowodów na aktywność genetyczną kwasu ibandronowego.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono badań dotyczących 3-miesięcznego schematu dawkowania. U szczurów i królików, którym codziennie podawano kwas ibandronowy dożylnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogenne. Dochodziło do zmniejszenia przyrostów masy ciała w pokoleniu F<sub>1</sub> u szczurów. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem podawanego doustnie kwasu ibandronowego w dawce 1 mg/kg/dobę i większej, stwierdzono wpływ na płodność w postaci zwiększonej liczby utrat zarodka przed zagnieżdżeniem w macicy. W badaniach dotyczących reprodukcji szczurów z zastosowaniem kwasu ibandronowego podawanego dożylnie stwierdzono zmniejszoną liczbę plemników przy stosowaniu dawki 0,3 i 1 mg/kg/dobę oraz zmniejszoną płodność po dawce 1 mg/kg/dobę u samców i 1,2 mg/kg/dobę u samic. Inne działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na rozród były takie, jak obserwowane w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zarodków, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespół miedniczkowo-moczowodowy).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Kwas octowy lodowaty  
Sodu octan trójwodny  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego Osagrand w postaci roztworu do wstrzykiwań nie należy mieszać z roztworami zawierającymi wapń ani z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułka z bezbarwnego szkła (typ I) zawierająca 3 ml roztworu do wstrzykiwań w pudełku tekturowym.

Wielkość opakowania: 1 lub 4 ampułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Gdy produkt podaje się przez założony wcześniej zestaw do wlewów dożylnych, podawanymi wcześniej płynami mogą być wyłącznie albo roztwór soli fizjologicznej albo 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Dotyczy to również roztworów stosowanych do przepłukiwania wenflonów i innych urządzeń.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu do wstrzykiwań, jak również zużytą ampulkę należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy zminimalizować wprowadzanie produktów leczniczych do środowiska.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Prague 10 Dolní Měcholupy, Republika Czeska

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

19559

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 grudnia 2011 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 15 listopada 2017

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2024