

1. IME ZDRAVILA

Kefort 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 162,75 mg laktoze monohidrata. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bele filmsko obložene tablete podolgovate oblike z oznako »LC« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

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

Če bolnica odmerek izpusti, ji je treba svetovati, naj vzame eno 150 mg tableto zdravila Kefort naslednje jutro po tem, ko se spomni, razen če je do naslednjega načrtovanega odmerka manj kot 7 dni. Bolnica naj nadaljuje jemanje odmerka enkrat na mesec na prvotno izbrani dan.

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

Bolnica ne sme vzeti dveh tablet v enem tednu.

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

Posebne skupine bolnic

Bolnice z ledvično okvaro

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

Zdravilo Kefort pri bolnikih s kreatininskim očistkom pod 30 ml/min zaradi malo kliničnih izkušenj ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2).

Bolnice z jetrno okvaro

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starejše bolnice

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrične bolnice

Smotne uporabe zdravila Kefort pri otrocih ni. Ibandronske kisline pri pediatričnih bolnikih niso proučevali.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem navadne vode (180 do 240 ml), bolnica mora pri tem stati ali pokončno sedeti. Po zaužitju zdravila Kefort bolnice 1 uro ne smejo leči.

Navadna voda je edina tekočina, ki jo lahko bolnica zaužije z zdravilom Kefort. Prosimo upoštevajte, da lahko nekatere mineralne vode vsebujejo višje koncentracije kalcija in jih zato ne smemo uporabljati.

Bolnice tablet ne smejo žvečiti ali sesati, ker lahko pride do ulceracije žrela.

4.3 Kontraindikacije

- Nenormalnosti požiralnika, ki podaljšajo praznjenje požiralnika, kot npr. striktura ali ahalazija
- Nesposobnost stati ali pokončno sedeti vsaj 60 minut
- Hipokalcijemija (glejte poglavje 4.4)
- Preobčutljivost za ibandronsko kislino ali katerokoli pomožno snov

Glejte tudi poglavje 4.4.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni prebavil

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

Pri bolnicah, ki so prejemale peroralne bisfosfonate, so poročali o neželenih učinkih, kot so ezofagitis, razjede požiralnika in erozije požiralnika; le-ti so bili v nekaterih primerih hudi in so zahtevali hospitalizacijo, redko so jih spremljale krvavitve ali posledična striktura ali perforacija požiralnika.

Tveganje za resne neželene učinke v požiralniku je večje pri bolnicah, ki se ne držijo navodil za uporabo in/ali ki peroralne bisfosfonate po pojavu simptomov draženja požiralnika jemljejo še naprej. Bolnice morajo skrbno prebrati navodila za uporabo in jim biti sposobne slediti (glejte poglavje 4.2). Zdravniki morajo biti pozorni na znake ali simptome, ki opozarjajo na možno reakcijo v požiralniku, bolnicam pa je treba naročiti, da naj v primeru če se pri njih pojavijo disfagija, odinofagija, retrosternalna bolečina ali novonastala ali poslabšana zgaga, prekinejo zdravljenje z zdravilom Kefort in poiščejo zdravniško pomoč.

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

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

Hipokalcemija

Obstoječo hipokalcemijo je treba popraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kefort. Učinkovito je treba zdraviti tudi ostale motnje presnove kosti in mineralov. Zadosten vnos kalcija in vitamina D je pomemben za vse bolnice.

Ledvična okvara

Zaradi malo kliničnih izkušenj zdravila Kefort ne priporočamo bolnicam, ki imajo kreatininski očistek manjši kot 30 ml/min (glejte poglavje 5.2).

Osteonekroza čeljusti

Pri bolnicah z rakom, ki so prejemale zdravljenje, ki je prvenstveno vključevalo bisfosfonate, dane intravensko, so poročali o osteonekrozi čeljusti, po navadi povezani z izdrtjem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Veliko teh bolnic je prejelo tudi kemoterapijo in kortikosteroide. O osteonekrozi čeljusti so poročali tudi pri bolnicah z osteoporozo, ki so bisfosfonate prejemale peroralno.

Pri bolnicah s sočasnimi dejavniki tveganja (npr. rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi, slaba ustna higiena) je treba pred začetkom zdravljenja z bisfosfonati razmisliti o pregledu zobovja in primernih preventivnih zobozdravstvenih posegih.

Med zdravljenjem naj se te bolnice, če je le mogoče, izogibajo invazivnim zobozdravstvenim posegom. Pri bolnicah, pri katerih se med zdravljenjem z bisfosfonati pojavi osteonekroza čeljusti, lahko zobne operacije stanje poslabšajo. Za bolnice, pri katerih je potreben zobozdravstveni poseg, ni na voljo podatkov o tem, ali prekinitev zdravljenja z bisfosfonati zmanjša tveganje za osteonekrozo čeljusti. Glede na klinično presojo zdravnika, ki oceni razmerje med tveganjem in koristjo za vsakega bolnika posebej, je treba osnovati načrt ravnanja.

Intoleranca za galaktozo

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Dodatki kalcija, antacidi in nekatera peroralna zdravila, ki vsebujejo večvalentne katione (kot so aluminij, magnezij, železo), lahko vplivajo na absorpcijo zdravila Kefort, zato bolnice najmanj 6 ur pred zaužitjem zdravila Kefort ter še 1 uro po tem ne smejo jemati drugih peroralnih zdravil.

Ibandronska kislina pri ljudeh ne zavira glavnih jetrnih izoencimov P450, pri podganah pa ne spodbuja jetrnega citokroma P450, zato presnovna medsebojna delovanja niso verjetna. Vezava ibandronske kisline na beljakovine v plazmi je približno 85- do 87-odstotna (določeno *in vitro* pri terapevtskih koncentracijah), zato obstaja majhna možnost za medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi izpodrivanja. Ibandronska kislina se izloča le z renalno ekskrecijo in ni podvržena biotransformaciji. Poti izločanja ne vključujejo znanih kislinskih ali bazičnih transportnih sistemov, ki sodelujejo pri izločanju drugih zdravilnih učinkovin.

V dveletni študiji pri ženskah v postmenopavzi z osteoporozo (BM 16549), ki so sočasno jemale acetilsalicilno kislino ali nesteroidna protivnetna zdravila, je bila incidenca neželenih učinkov v

zgornjem delu prebavil po enem in po dveh letih podobna pri tistih, ki so jemale ibandronsko kislino 2,5 mg vsak dan ali 150 mg enkrat na mesec.

Od več kot 1.500 bolnic, vključenih v študijo BM 16549, ki je primerjala mesečno jemanje ibandronske kisline z dnevnim, je po enem letu 14 % bolnic uporabljalo antagonist histaminskih receptorjev H₂ ali zaviralce protonske črpalke, po dveh letih pa 18 % bolnikov. Pri teh bolnicah je bila incidenca neželenih učinkov v zgornjem delu prebavil podobna pri tistih, ki so se zdravile z odmerkom ibandronske kisline 150 mg enkrat na mesec ali 2,5 mg enkrat na dan.

Pri zdravih moških prostovoljcih in ženskah v postmenopavzi je intravensko apliciran ranitidin povečal biološko uporabnost ibandronske kisline za približno 20 %, kar je verjetno posledica zmanjšane kislosti želodca. Ker je to povečanje v mejah normalne variabilnosti biološke uporabnosti ibandronske kisline, pri sočasnem jemanju zdravila Kefort s H₂-antagonisti ali drugimi zdravili, ki zvečajo pH želodca, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Farmakokinetične študije medsebojnega delovanja pri ženskah v pomenopavzi so pokazale, da s tamoksifenom ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem (estrogenom) ne prihaja do medsebojnega delovanja.

Pri bolnicah z multiplim mielomom, ki so sočasno jemale melfalan ali prednizolon, medsebojnega delovanja niso opazili.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

Ni znano, ali se ibandronska kislina izloča v materino mleko. Študije pri podganah v laktaciji so pokazale, da je po intravenskem dajanju v mleku prisotna majhna količina ibandronske kisline. Zdravila Kefort se med dojenjem ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Varnost peroralnega zdravljenja z ibandronsko kislino 2,5 mg na dan so proučevali v 4 s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 1.251 bolnicah; velika večina bolnic je sodelovala v ključni triletni študiji zlomov (MF 4411). Celoten varnostni profil ibandronske kisline 2,5 mg enkrat na dan je bil v vseh teh študijah podoben kakor pri placebo.

V dveletni študiji pri ženskah z osteoporozo v pomenopavzi (BM 16549) je bila celokupna varnost 150 mg ibandronske kisline enkrat na mesec in 2,5 mg ibandronske kisline enkrat na dan podobna. Celoten delež bolnic, ki so imele neželeni učinek, je bil 22,7 % za 150 mg ibandronske kisline enkrat na mesec po enem letu in 25,0 % po dveh letih. Večina neželenih učinkov je bila glede na jakost blaga do zmerna. V večini primerov prekinitvev terapije ni bila potrebna.

Najpogosteje poročani neželeni učinek je bila artralgiya.

Neželeni učinki, za katere so raziskovalci menili, da so vzročno povezani z uporabo ibandronske kisline, so navedeni spodaj po organskih sistemih.

Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri ženskah v pomenopavzi, ki so v študijah faze III BM16549 ter MF4411 prejemale 150 mg ibandronske kisline enkrat na mesec ali 2,5 mg ibandronske kisline na dan.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivostna reakcija
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	omotica
Bolezni prebavil	pogosti	ezofagitis, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen, dispepsija, diareja, abdominalna bolečina, navzea
	občasni	ezofagitis, vključno z ezofagealnimi ulceracijami ali zožitvami ter disfagijo, bruhanje, flatulenca
	redki	duodenitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	redki	angioedem, edem obraza, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija, mialgija, mišičnoskeletna bolečina, mišični krči, mišičnoskeletna otrplost
	občasni	bolečina v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	bolezen, podobna gripi*
	občasni	utrujenost

MedDRA verzija 7.1

* Prehodni, gripi podobni simptomi, o katerih so poročali pri jemanju 150 mg ibandronske kisline enkrat na mesec, značilno v povezavi s prvim odmerkom. Taki simptomi so bili navadno kratkotrajni, blagi do zmerno močni, z nadaljevanjem zdravljenja so izginili brez posegov v samo zdravljenje. Gripi podobna bolezen vključuje neželene učinke, o katerih so poročali kot o reakciji akutne faze ali simptomih, vključno z mialgijo, artralgijo, povišano telesno temperaturo, mrzlico, utrujenostjo, slabostjo, izgubo apetita ali bolečino v kosteh.

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

Izvidi laboratorijskih preiskav

V ključni triletni študiji z ibandronsko kislino 2,5 mg enkrat na dan (MF 4411) v primerjavi s placebom niso ugotovili razlik v laboratorijskih patoloških vrednostih, ki bi kazale na jetrno ali ledvično disfunkcijo, motnje hematološkega sistema, hipokalcemijo ali hipofosfatemijo. Tudi v študiji BM 16549 po enem ali dveh letih razlik med skupinama niso opazili.

Postmarketinške izkušnje

Pri bolnicah, zdravljenih z bisfosfonati, so poročali o osteonekrozi čeljusti. Večina primerov je bila pri bolnicah z rakom, vendar tudi pri bolnicah, ki so se zdravile zaradi osteoporoz. Osteonekroza čeljusti je navadno povezana z izdrtem zoba ali lokalno okužbo (vključno z osteomielitisom) ali obojim. Rak, kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi in slaba ustna higiena se prav tako štejejo za dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Kefort ni na voljo. Glede na podatke o tej skupini zdravil lahko preveliko peroralno odmerjanje povzroči neželene učinke v zgornjem delu prebavil (kot so razdražen želodec, dispepsija, ezofagitis, gastritis ali razjeda) ali hipokalcemijo. Za vezavo zdravila Kefort je treba zaužiti mleko ali antacide, neželene učinke pa zdravimo simptomatično. Zaradi nevarnosti draženja požiralnika bruhanja ne smemo izzvati, bolnica pa mora ostati v povsem pokončnem položaju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: difosfonati. Oznaka ATC: M05B A06.

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamski učinki

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

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

Tako dnevno kot intermitentno (s podaljšanimi premori brez odmerkov) dolgotrajno dajanje zdravila podganam, psom in opicam je bilo povezano s tvorbo nove kosti normalne kakovosti, mehanska moč pa je bila ohranjena ali celo povečana tudi pri toksičnih odmerkih. Pri ljudeh je bila učinkovitost tako dnevnega kot intermitentnega dajanja ibandronske kisline z 9- do 10-tedenskim premorom brez odmerka potrjena v kliničnem preskušanju (MF 441 I), v katerem je ibandronska kislina dokazala učinkovitost proti zlomom.

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

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

Klinična učinkovitost

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

Ibandronska kislina 150 mg enkrat na mesec

Mineralna kostna gostota (MKG)

150 mg ibandronske kisline enkrat na mesec se je v povišanju MKG izkazalo za najmanj enako učinkovito kakor 2,5 mg ibandronske kisline enkrat na dan v dveletni dvojno slepi, multicentrični študiji (BM 16549) pri ženskah v pomenopavzi z osteoporozo (izhodiščna T-vrednost MKG ledvene hrbtenice pod $-2,5$ SD). To je bilo dokazano v primarni analizi po enem letu in v potrditveni analizi v končni točki po dveh letih (Preglednica 2).

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

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

150 mg ibandronske kisline enkrat na mesec se je izkazalo za boljše kakor 2,5 mg ibandronske kisline enkrat na dan v povišanju MKG ledvene hrbtenice v prospektivno načrtovani analizi po enem letu, $p = 0,002$, in dveh letih, $p < 0,001$.

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

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

Če upoštevamo strožji kriterij, ki združuje MKG ledvene hrbtenice in kolka, je bilo po enem letu odzivnih 83,9 % ($p < 0,001$) bolnic, ki so prejemale 150 mg ibandronske kisline enkrat na mesec, in 65,7 % bolnic, ki so prejemale 2,5 mg ibandronske kisline na dan. Po dveh letih je 87,1 % ($p < 0,001$)

bolnic, ki so prejemale 150 mg enkrat na mesec, in 70,5 % bolnic, ki so prejemale 2,5 mg na dan, zadostilo kriterijem za odzivnost.

Biokemični označevalci kostne premene

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

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

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

Ibandronska kislina 2,5 mg enkrat na dan

V prvotni triletni randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji zlomov (MF 4411) so ugotovili statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, morfometrično ali klinično (preglednica 3). V tej študiji so proučevali ibandronsko kislino v peroralnem odmerku 2,5 mg na dan in 20 mg intermitentno kot raziskovalno odmerjanje. Ibandronsko kislino so bolnice vzele 60 minut pred prvim dnevnim obrokom hrane ali pijače (z obdobjem brez zaužite hrane in pijače po odmerku). Študija je vključevala ženske, stare od 55 do 80 let, ki so bile vsaj 5 let v pomenopavzi in ki so imele MKG ledvene hrbtenice 2 do 5 SD pod povprečno vrednostjo pred menopavzo (T-vrednost) pri vsaj enem vretencu (L1-L4) ter so imele enega do štiri predhodnih zlomov vretenc. Vse bolnice so prejemale 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan. Učinkovitost so proučevali pri 2.928 bolnicah. Dajanje 2,5 mg ibandronske kisline na dan je povzročilo statistično značilno in klinično pomembno zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc. Ta shema je v triletni študiji zmanjšala pojavnost novih zlomov vretenc, določeno radiografsko, za 62 % ($p = 0,0001$). Po 2 letih so opazili zmanjšanje relativnega tveganja za 61 % ($p = 0,0006$). Po 1 letu zdravljenja niso opazili statistično značilne razlike ($p = 0,056$). Učinek proti zlomom je trajal med celotno študijo. Znakov upadanja tega učinka v tem času ni bilo.

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

Preglednica 3. Rezultati 3-letne študije zlomov MF 4411 (% , 95 % interval zaupanja).

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

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

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

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

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

Zdravljenje z 2,5 mg na dan je povzročilo progresivno povečanje MKG vretenc in nevretenčnih delov skeleta.

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

Biokemični označevalci kostne premene (kot so urinarni CTX in serumski osteokalcin) so pokazali pričakovan vzorec supresije do vrednosti pred menopavzo, največjo supresijo so dosegli po 3 do 6 mesecih.

Klinično pomembno 50 % zmanjšanje biokemičnih označevalcev kostne resorpcije so opazili že en mesec po začetku zdravljenja z 2,5 mg ibandronske kisline.

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

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

Porazdelitev

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

Presnova

Ni dokazov, da bi se ibandronska kislina pri ljudeh in živalih presnavljala.

Izločanje

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

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

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

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Spol

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

Rasa

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

Bolnice z ledvično okvaro

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

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

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

Bolnice z jetrno okvaro

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

Starejše bolnice

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

Pediatrične bolnice

O uporabi zdravila Kefort pri tej skupini bolnic ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Mutagenost/kancerogenost:

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Pri podganah in kuncih, ki so peroralno prejeli ibandronsko kislino, niso opazili neposrednih škodljivih vplivov na plod ali teratogenega delovanja. Pri ekstrapolaciji izpostavljenosti, ki je 35-krat presegala izpostavljenost pri človeku, na razvoj podgan v generaciji F₁ niso opazili škodljivih vplivov. Neželeni učinki ibandronske kisline v študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah so bili pričakovano značilni za to vrsto zdravil (bisfosfonati). Vključujejo zmanjšano število vsaditvenih mest, motnje naravnega poroda (distocija) in povečano število visceralnih sprememb (ledvični pieloureterni sindrom) ter nenormalen razvoj zob v potomcih generacije F₁ pri podganah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

hidroksipropilceluloza
titanov dioksid (E 171)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete Kefort 150 mg so na voljo v pretisnih omotih (aluminij/alumnij) z 1 ali 3 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Laboratorios Licons, SA
Gran Via Carlos II, 98, 7th floor
08028 Barcelona
ŠPANJA

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

5363-I-956/12 5363-I-957/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28/06/2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.8.2010