

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kefort 150 mg, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ibandroonhapet (ibandronaatnaatriummonohüdraadina).

INN. *Acidum ibandronicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga tablett sisaldab 88,60 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „LC”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi menopausijärgses eas naistel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks (vt lõik 5.1).

Tõendatud on selgroolülide murru ohu vähenemine, kuid ravimi efektiivsus reieluukaela murdude vähendamisel ei ole tõendatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatud annus on üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord kuus. Tablett tuleb eelistatult võtta iga kuu samal päeval.

Kefort tablette võetakse hommikul tühja kõhuga (vähemalt 6 tundi söömata) üks tund enne esimest söögi- ja joogikorda (va vesi, vt lõik 4.5) või teiste suukaudsete ravimite või toidulisandite (sh kaltsium) võtmist.

Kui annus ununeb võtmata, tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid ühe Kefort 150 mg tableti järgmisel hommikul pärast seda kui tablett on meenunud, juhul, kui järgmise ettenähtud annuse võtmise aeg ei ole järgneva 7 päeva jooksul. Seejärel peavad patsiendid jätkama annuse manustamist üks kord kuus esialgsel määratud kuupäeval.

Kui järgmise ettenähtud annuse võtmise aeg on 7 päeva jooksul, peavad patsiendid ootama selle ajani ning seejärel jätkama ühe tableti võtmist kord kuus esialgse skeemi järgi. Samal nädalal ei tohi võtta kahte tabletti.

Kui igapäeva toidus on kaltsiumi ja/või D-vitamiini sisaldus ebapiisav, peab patsient kasutama lisapreparaate (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes Kefort võimalikke riske ja kasu individuaalsetele

patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata Kefort'i kasutada, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või üle selle) patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid (üle 65-aastased)

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lastel vanuses alla 18 aasta ei ole Kefort'i kasutamine asjakohane ning nendel patsientidel ei ole ravimi kasutamist uuritud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

- Tabletid neelatakse alla tervelt koos klaasitäie veega (180...240 ml). Ravimi võtmise ajal peab patsient seisma või sirgelt istuma. Suure kaltsiumisisaldusega vett kasutada ei tohi. Kui esineb kahtlus, et kaltsiumisisaldus kraanivees võib olla kõrge (kare vesi), on soovitatav kasutada madala mineraalide sisaldusega pudelivett.
- Pärast Kefort'i võtmist ei tohi patsient 1 tunni jooksul pikali heita.
- Kefort'i tohib võtta ainult joogiveega.
- Patsient ei tohi tabletti närida ega imeda, kuna see võib põhjustada haavandite teket suu ja neelu piirkonnas.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ibandroonhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Hüpokaltseemia.
- Söögitoru väärarendid, mis aeglustavad söögitoru tühjenemist, nagu striktuur või akalaasia.
- Võimetus püsti seista või sirgelt istuda vähemalt 60 minutit.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpokaltseemia

Enne Kefort'iga ravi alustamist tuleb korrigeerida olemasolev hüpokaltseemia. Efektiivselt tuleb ravida ka teisi luu- ja mineraalide ainevahetuse häireid. Kõikide patsientide puhul on tähtis piisavas koguses kaltsiumi ja D-vitamiini saamine.

Seedetrakti ärritus

Suu kaudu manustatavad bisfosfonaadid võivad põhjustada seedetrakti ülemise osa limaskesta paikset ärritust. Võimaliku ärritava toime ja olemasoleva seedetrakti haiguse võimaliku süvenemise tõttu peab olema ettevaatlik Kefort'i manustamisel seedetrakti ülemise osa ägedate haigustega patsientidele (nt teadaolev Barretti söögitoru, düsfaagia, muud söögitoru haigused, gastriit, duodeniit või haavandid). Suukaudsete bisfosfonaatidega ravi saavatel patsientidel on kõrvaltoimetena kirjeldatud ösofagiiti, söögitoru haavandeid ja erosioone, mis mõningatel juhtudel on olnud raskekujulised ja vajanud hospitaliseerimist, harva koos verejooksuga või selle tagajärjel tekkinud söögitoru striktuuri või perforatsiooniga. Raskekujuliste söögitoru kõrvaltoimete risk tundub olevat suurem patsientidel, kes ei järgi annustamisjuhiseid ja/või jätkavad suukaudsete bisfosfonaatide võtmist pärast söögitoru ärritusele viitavate sümptomite tekkimist. Patsiendid peavad pöörama erilist tähelepanu annustamisjuhistele ning olema võimelised neid järgima (vt lõik 4.2).

Arstid peavad olema tähelepanelikud selliste kaebuste ja sümptomite suhtes, mis viitavad võimalikule söögitorukahjustusele ning patsiente tuleb juhendada, et nad lõpetaksid Kefort'i võtmise ja pöörduksid arsti poole, kui neil tekib düsfaagia, valulikkus neelamisel, rinnakutagune valu või kõrvetised või nende süvenemine.

Kuigi kontrollitud kliinilistes uuringutes riski suurenemist ei täheldatud, on turuletulekujärgselt suukaudsete bisfosfonaatide kasutamisel kirjeldatud mao- ja kaksteistsõrmiksoole haavandeid, millest mõned on olnud raskekujulised ja komplikatsioonidega.

Kuna nii mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid kui ka bisfosfonaate seostatakse seedetrakti ärrituse tekkega, tuleb samaaegsesse manustamisse suhtuda ettevaatusega.

Lõualuu osteonekroos

Kefort'i osteoporoosi raviks saavatel patsientidel on turuletulekujärgselt väga harva teatatud lõualuu osteonekroosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suuõõnes paranemata avatud pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi või uue ravikuuri alustamine edasi lükata.

Kaasuvate riskifaktoritega patsientidel on soovitatav enne Kefort'iga ravi alustamist teostada suuõõne ja hammaste uuring koos ennetava raviga ning individuaalne kasu ja riski suhte hindamine.

Lõualuu osteonekroosi tekkeriski hindamisel tuleb arvesse võtta järgmisi riskifaktoreid:

- luuresorptsiooni inhibeeriva ravimi toime tugevus (risk on suurem tugeva toimega ravimite puhul), manustamistee (risk on suurem parenteraalse manustamise puhul) ning kumulatiivne annus;
- vähk, kaasuvad haigused (nt aneemia, koagulopaatiad, infektsioon), suitsetamine;
- samaaegne ravi: kortikosteroidid, kemoteraapia, angiogeneesi inhibiitorid, pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi;
- halb suuõõne hügieen, parodondi haigused, halvasti sobivad proteesid, anamneesis suu- või hambahaigus, invasiivsed hambaraviprotseduurid (nt hamba ekstraktsioon).

Kõiki patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Kefort'iga tuleb hoida head suuõõne hügieeni, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollil ja teatada otsekohe igasugustest suuõõne sümptomitest, nagu hammaste liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritus. Ravi ajal tohib invasiivseid hambaraviprotseduure läbi viia ainult pärast hoolikat kaalumist ning nende teostamisest tuleb hoiduda Kefort'i manustamise vahetus läheduses.

Lõualuu osteonekroosiga patsientide raviplaani peavad koostama tihedas koostöös raviarst ja hambaarst või suukirurg, kellel on lõualuu osteonekroosi ravikogemus. Tuleks kaaluda Kefort'i ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemiseni ja soodustavate riskifaktorite vähendamist, kui see on võimalik.

Väliskuulmekanali osteonekroos

Bisfosfonaatide kasutamise korral on teatatud väliskuulmekanali osteonekroosist, peamiselt pikaajalise ravi korral. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalike riskitegurite hulka kuuluvad steroidide kasutamine, keemiaravi ja/või lokaalsed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Väliskuulmekanali osteonekroosi võimalust tuleb arvesse võtta bisfosfonaate saavate patsientide puhul, kellel tekivad kõrvedega seotud sümptomid, sh krooniline kõrvapõletik.

Reieluu atüüpilised murrud

Peamiselt pikaajaliselt osteoporoosi raviks bisfosfonaatravi saavatel patsientidel on teatatud atüüpilistest reieluu subtrohhaantersetest ja diafüüsi murrudest. Need risti- või lühikesed põikimurrud võivad tekkida reieluu igas osas – vahetult allpool väikest põõrlit kuni ülalpool põndaülist laienemist. Need murrud tekivad mittetraumaatilistena või pärast minimaalset traumat ning mõned patsiendid kogevad enne täieliku reieluumurru teket nädalaid või kuid kestvat valu reies või kubemes, millega sageli kaasnevad pingemurru kuvatavad tunnused. Murrud on sageli kahepoolsed, mistõttu tuleb reieluu keskosa murruga bisfosfonaatravi saavatel patsientidel uurida ka vastaspoolset reieluud.

Teatatud on ka selliste murdude halvast paranemisest. Patsientidel, kellel kahtlustatakse atüüpilist reieluumurdu, tuleb patsiendi seisundi ja individuaalse kasu-riski hindamise järel kaaluda bisfosfonaatravi lõpetamist.

Bisfosfonaatravi ajal tuleb patsiente nõustada, et nad teataksid igasugusest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas ja igal nimetatud sümptomitega patsiendil tuleb hinnata võimaliku atüüpilise reieluumurru esinemist.

Neerukahjustus

Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata Kefort'i kasutada, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min (vt lõik 5.2).

Galaktoosi talumatus

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasi puudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi koostoime toiduga

Toiduga koos võtmisel ibandroonhappe suukaudne biosaadavus üldiselt väheneb. Eelkõige kaltsiumi (sh piim) ja teisi multivalentseid katioone (nagu näiteks alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad tooted omavad tõenäoliselt mõju Kefort tablettide imendumisele, mida kinnitavad ka loomkatsed. Seetõttu ei tohi patsiendid Kefort'i võtmisele eelnenud ööl süüa (vähemalt 6 tundi) ja kõht peab pärast annuse võtmist jääma üheks tunniks tühjaks (vt lõik 4.2).

Koostoimed teiste ravimitega

Metaboolsete koostoimete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhappe ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel (vt lõik 5.2). Ibandroonhappe eritub ainult renaalse ekskretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni.

Kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja osad multivalentseid katioone sisaldavad peroraalsed ravimpreparaadid

Kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja osad multivalentseid katioone (nagu näiteks alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad peroraalsed ravimpreparaadid omavad tõenäoliselt mõju Kefort tablettide imendumisele. Seetõttu ei tohi vähemalt kuus tundi enne ja 1 tund pärast Kefort'i võtmist teisi ravimeid võtta.

Atsetüülsalitsüülhappe ja MSPVA-d

Kuna atsetüülsalitsüülhappe, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (MSPVA-d) ja bisfosfonaadid põhjustavad seedetrakti ärritust, peab nende samaaegsel manustamisel olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

H₂-blokaatorid või prootonpumba inhibiitorid

Enam kui 1500 patsiendist, kes osalesid ibandroonhappe erinevaid annustamisskeeme võrdlevas uuringus BM 16549, kasutasid esimesel ja teisel aastal vastavalt 14 % ja 18 % histamiini (H₂) retseptorite blokaatoreid või prootonpumba inhibiitoreid. Nende seas oli seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane patsientidel, kes said ibandroonhapet annuses 150 mg üks kord kuus või Kefort'i 2,5 mg ööpäevas.

Tervetel meessoost vabatahtlikel ja menopausijärgses eas naistel põhjustas ranitidiini intravenoosne manustamine ibandroonhappe biosaadavuse suurenemist ligikaudu 20 %, seda tõenäoliselt maohappesuse vähenemise tõttu. See jääb ibandroonhappe biosaadavuse normaalse varieeruvuse piiridesse ning annust ei ole vaja muuta, kui Kefort'i manustatakse koos H₂-antagonistide või teiste mao pH väärtust suurendavate ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kefort on ette nähtud kasutamiseks ainult postmenopausis naistele ja rasestuda võivad naised ei tohi seda kasutada.

Ibandroonhappe kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed rottidega on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Kefort'i ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas ibandroonhappe imendub inimestel rinnapiima. Uuringud lakteerivate rottidega on näidanud ibandroonhappe madalate kontsentratsioonide esinemist piimas pärast ravimi intravenooset manustamist.

Kefort'i ei tohi kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed ibandroonhappe toime kohta. Reproduktiooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, põhjustas ibandroonhappe fertiilsuse langust. Uuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoosel teel, põhjustas ibandroonhappe fertiilsuse langust suurtes ööpäevastes annustes (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste omaduste ning kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal on oodata, et Kefort ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige raskemad kirjeldatud kõrvaltoimed on anafülaktiline reaktsioon/šokk, reieluu atüüpilised murrud, lõualuu osteonekroos, seedetrakti ärritus, silmapõletik (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja lõik 4.4).

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid liigesvalu ja gripitaolised sümptomid. Need sümptomid tekivad tüüpiliselt pärast esimese annuse manustamist, on üldjuhul lühiajalised, kerge või keskmise raskusega ning tavaliselt taanduvad ravi jätkamisel ilma ravimeetmeid rakendamata (palun vt lõik „Gripitaoline haigus“).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud täielik loetelu teadaolevatest kõrvaltoimetest. Ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas suukaudse ravi ohutust on uuritud 1251 patsiendil, kes osalesid neljas platseebokontrollitud kliinilises uuringus ning kellest suur enamus osales keskses kolmeaastases luumurdude uuringus (MF4411).

Osteoporoosiga postmenopausis naistel läbi viidud kaheaastases uuringus (BM 16549) oli Kefort 150 mg üks kord kuus ja ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas üldine ohutus sarnane. Üldine patsientide protsent, kellel tekkis ravimi kõrvaltoime, oli pärast esimest ja pärast teist aastat vastavalt 22,7 % ja 25,0 % Kefort 150 mg üks kord kuus kasutamisel. Enamikel juhtudel ei olnud vaja ravi lõpetada.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooria järgi. Esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage (>1/10), sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis tekkisid postmenopausis naistel, kes said Kefort'i 150 mg üks kord kuus või ibandroonhapet 2,5 mg ööpäevas III faasi uuringutes BM16549 ja MF4411, ning turuletulekujärgse kogemuse käigus.

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
----------------------------	-------------	------------------	-------------	------------------

Immuunsüsteemi häired		Astma ägenemine	Ülitundlikkus-reaktsioon	Anafülaktiline reaktsioon/šokk*†
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus		
Silma kahjustused			Silmapõletik*†	
Seedetrakti häired*	Ösofagiit, gastriit, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus	Ösofagiit, sh söögitoru haavandid või striktuurid ja düsfaagia, oksendamine, kõhupuhitus	Duodeniit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve		Angioödeem, näo turse, urtikaaria	Stevensi-Johnsoni sündroom†, multiformne erüteem†, bulloosne dermatiit†
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu, lihasvalu, lihaskeleti valu, lihaskrambid, lihaskeleti jäikus	Seljavalu	Atüüpilised reieluu subtrohhanteersed ja diafüüsi murrud†	Lõualuu osteonekroos*† Väliskulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus*	Väsimus		

* Vt lisainfot allpool

† Tuvastatud turuletulekujärgse kogemuse käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti kõrvaltoimed

Üks kord kuus manustatava ravi uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli anamneesis seedetrakti haigus, sh ilma hiljutise verejooksu või hospitaliseerimiseta peptilise haavandiga patsiendid ning patsiendid ravile alluva düspepsia või refluksiga. Nende patsientide puhul puudus erinevus seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete osas 150 mg üks kord kuus ja 2,5 mg ööpäevas kasutamisel.

Gripitaoline haigus

Gripilaadne haigus hõlmab nähtusid, mida kirjeldati kui ägeda faasi reaktsiooni, või sümptomeid, nagu lihasvalu, liigesvalu, palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, isutus või luuvalu.

Lõualuu osteonekroos

Teatatud on lõualuu osteonekroosi juhtudest, valdavalt luuresorptsiooni inhibeerivaid ravimeid (nagu ibandronhappe) saanud vähihaigetel (vt lõik 4.4). Lõualuu osteonekroosi juhtudest on teatatud ibandronhappe turuletulekujärgsel kasutamisel.

Silmapõletik

Ibandronhappe kasutamisel on kirjeldatud silmapõletiku (uveiit, episkleriit ja skleriit) juhtusid. Mõnikord ei taandunud need juhud enne ibandronhappe ärajätmist.

Anafülaktiline reaktsioon/šokk

Intravenoosel teel manustatava ibandronhappega ravitud patsientidel on kirjeldatud anafülaktilise reaktsiooni/šoki juhtusid, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kefort'i üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub.

Selle ravimiklassi kohta saadaolevatele andmetele tuginedes võib Kefort'i suukaudne üleannustamine põhjustada seedetrakti ülaosa häireid (nagu näiteks maoärritus, düspepsia, ösofagiit, gastriit, seedetrakti haavandid) või hüpokaltseemiat. Kefort'i sidumiseks tuleb juua piima või manustada antatsiide ning kõiki tekkinud kõrvaltoimeid ravida sümptomaatiliselt. Kuna esineb risk söögitoru ärrituse tekkeks, ei tohi oksendamist esile kutsuda ning patsient peab jääma püstiasendisse.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Luuhaiguste raviks kasutatavad ravimid, bisfosfonaadid, ATC-kood: M05BA06

Toimemehhanism

Ibandroonhape on väga tugeva toimega bisfosfonaat, mis kuulub lämmastikku sisaldavate bisfosfonaatide gruppi. Sellesse ravimgruppi kuuluvad ained toimivad selektiivselt luukoesse ja pärsvad spetsiifiliselt osteoklastide aktiivsust, luukoe moodustumist otseselt mõjutamata. Ravim ei mõjuta osteoklastide uuenemist. Ibandroonhape suurendab progressiivselt luumassi ja vähendab luumurdude esinemissagedust, kuna menopausijärgses eas naiste luukoe lagundamise kiirus langeb menopausieelsele tasemele.

Farmakodünaamilised toimed

Ibandroonhappe farmakodünaamiliseks toimeks on luukoe resorptsiooni pärssimine. *In vivo* hoiab ibandroonhape ära luukoe destruktsiooni, mida on eksperimentaalselt tekitatud gonaadide funktsiooni pärssimise, retinoidide, kasvajate või kasvajaekstraktidega. Noortel (kiiresti kasvavatel) rottidel pärsitakse ka luukoe endogeenset resorptsiooni, mis viib normaalse luukoe massi suurenemisele võrreldes ravimit mittesaanud loomadega.

Loomkatsetes kinnitavad, et ibandroonhape on väga tugev osteoklastide aktiivsuse pärssija. Kasvuaas rottidel ei täheldatud mineralisatsiooni inhibeerimist ka osteoporoosi raviks vajalikust annusest 5000 korda kõrgemate annuste kasutamisel.

Rottidel, koertel ja ahvidel seostati nii ravimi igapäevast kui vahelduvat (pika manustamisintervalliga) pikaajalist manustamist uue, normaalse luukoe moodustumisega ning luude mehaanilise tugevuse paranemise ja püsimisega koguni toksiliste annuste vahemikus. Inimestel leidis ibandroonhappe igapäevase ja vahelduva manustamise (manustamisintervall 9...10 nädalat) efektiivsus kinnitust kliinilises uuringus (MF 4411), kus demonstreeriti ibandroonhappe luumurde vältivat toimet.

Loomkatsetes põhjustas ibandroonhappe biokeemilisi muutusi, mis viitavad annusest sõltuvale luukoe resorptsiooni pärssimisele, sh uriinist määratud luukoe kollageeni degradatsiooni markerite allasurumine (nagu näiteks deoksüpiridinoliin ja ristsidemetega seotud I tüüpi kollageeni N- telopeptiidid (NTX)).

I faasi bioekvivalentsuse uuringus, kus osalenud 72 postmenopausis naist said 150 mg suukaudselt iga 28 päeva järel kokku neli annust, täheldati esimese annuse järgset seerumi CTX inhibeerimist juba 24 tundi pärast manustamist (keskmine inhibeerimine 28 %), inhibeerimine oli maksimaalne (69 %) 6 päeva hiljem. Kolmanda ja neljanda annuse järgselt oli keskmine maksimaalne inhibeerimine 6 päeva pärast annuse manustamist 74 %, 28 päeva pärast neljandat annust oli keskmine inhibeerimine vähenenud 56 %-ni. Edasise annustamiseta kaob luuresorptsiooni biokeemiliste markerite supressioon.

Kliiniline efektiivsus

Tuleks kaaluda sõltumatuid riskifaktoreid, nagu näiteks madal LMT, vanus, eelnev luumurdude esinemine, luumurdude esinemine perekonnas, intensiivne luude ainevahetus ning väike kehamassiindeks, et kindlaks teha naise, kellel on suurenenud risk osteoporoosiliste murdude tekkeks.

Kefort 150 mg üks kord kuus

Luukoe mineraalne tihedus (LMT)

Osteoporoosiga postmenopausis naistel (ravieelne lülisamba nimmeosa LMT T-skoor alla -2,5 SD) läbiviidud kaheaastases topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus (BM 16549) demonstreeriti, et Kefort 150 mg üks kord kuus on vähemalt sama efektiivne LMT suurendamisel kui ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas. Seda demonstreeriti mõlemas, nii esimese aasta primaarses analüüsis kui teise aasta kinnitusanalüüsi tulemusnäitajaga (tabel 2).

Tabel 2: Lülisamba, kogu puusaluu, reieluukaela ja trohhanteri LMT keskmised muutused algväärtusest pärast esimest aastat (esmane analüüs) ja pärast kaheaastast ravi (protokollijärgses populatsioonis) uuringus BM 16549.

	Ühe aasta andmed uuringus BM 16549		Kahe aasta andmed uuringus BM 16549	
Keskmsed relatiivsed muutused algväärtusest % -des [95% CI]	Ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas (N=318)	Kefort 150 mg üks kord kuus (N=320)	Ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas (N=294)	Kefort 150 mg üks kord kuus (N=291)
Lülisammas L2...L4 LMT	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Kogu puusaluu LMT	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
Reieluukaela LMT	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
Trohhanteri LMT	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Peale selle tõestati prospektiivselt planeeritud esimese aasta analüüsil $p=0,002$ ja teise aasta analüüsil $p<0,001$, Kefort 150 mg üks kord kuus eelis ibandroonhappe 2,5 mg üks kord ööpäevas ees lülisamba LMT suurendamisel.

Esimesel aastal (primaarsel analüüsil) oli 91,3 % ($p=0,005$) Kefort'i 150 mg üks kord kuus saanud patsientidest LMT suurenenud üle või võrdseks normaalväärtusega (LMT responderid), võrreldes 84,0 % ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas saanud patsientidega. Kahe aasta järel oli ravile reageerinute protsent Kefort'i 150 mg üks kord kuus saanute hulgas 93,5 % ($p=0,004$) ja ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas saanute hulgas 86,4 %.

Esimesel aastal oli kogu puusaluu LMT suurenenud üle normaalväärtuse või saanud sellega võrdseks 90 % ($p<0,001$) Kefort'i 150 mg üks kord kuus saanud patsientidest ja 76,7 % ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas saanutest. Teisel aastal oli kogu puusaluu LMT suurenenud üle normaalväärtuse või saanud sellega võrdseks 93,4 % ($p<0,001$) Kefort'i 150 mg üks kord kuus saanutest ja 78,4 % ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas saanutest.

Kui võtta arvesse rangemaid kriteeriume, milles kombineeritakse nii lülisamba kui kogu puusaluu LMT, oli pärast esimest aastat ravile reageerinuid 83,9 % ($p<0,001$) Kefort'i 150 mg üks kord kuus saanutest ja 65,7 % ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas saanutest. Kahe aasta pärast oli sellele kriteeriumile vastajaid vastavalt 87,1 % ($p<0,001$) – 150 mg grupis ja 70,5 % 2,5 mg grupis.

Luuainevahetuse biokeemilised markerid

Seerumi CTX taseme kliiniliselt olulist langust täheldati kõigil hindamise ajahetkedel, st 3, 6, 12 ja 24 kuu möödudes. Pärast esimest aastat (esmane analüüs) oli keskmine relatiivne muutus algväärtusest - 76 % Kefort 150 mg üks kord kuus korral ja -67 % ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas korral. Kahe aasta pärast oli keskmine relatiivne muutus Kefort 150 mg üks kord kuus korral -68 % ja 2,5 mg ööpäevas korral 62 %.

Esimesel aastal identifitseeriti responderitena 83,5 % ($p=0,006$) Kefort 150 mg üks kord kuus

saanutest ja 73,9 % ibandroonhapet 2,5 mg ööpäevas saanutest (defineerituna kui ≥ 50 % langus algväärtusest). Teisel aastal identifitseeriti responderitena 78,7 % ($p=0,002$) ja 65,6 % patsientidest vastavalt annuste korral 150 mg üks kord kuus ja 2,5 mg ööpäevas.

Uuringu BM 16549 tulemuste põhjal võib arvata, et Kefort 150 mg üks kord kuus on luumurdude vältimisel vähemalt sama efektiivne kui ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas.

Ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas

Esialgses kolmeaastases, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga luumurru uuringus (MF 4411) tehti kindlaks uute röntgenoloogiliste/morfomeetriliste ja kliiniliste lülisambamurdude esinemissageduse statistiliselt ja meditsiiniliselt oluline vähenemine (tabel 3). Selles uuringus hinnati ibandroonhappe suukaudset annust 2,5 mg ööpäevas ja 20 mg vahelduvat manustamist uuritava raviskeemina. Ibandroonhapet võeti 60 minutit enne päeva esimest söögi- või joogikorda (annustamisjärgne tühja kõhu periood). Uuringusse kaasati naised vanuses 55...80 eluaastat, kellel oli menopausist möödunud vähemalt viis aastat, kelle LMT oli nimmepiirkonnas 2...5 SD alla menopausieelse keskmise näitaja (T-skoor) vähemalt ühe nimmelüli osas [L1...L4] ja kellel esines üks kuni neli lülisambamurdu uuringu alustamisel. Kõik patsiendid said 500 mg kaltsiumi ja 400 TÛ D-vitamiini ööpäevas. Ravimi tõhusust hinnati 2928 patsiendil. Ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas manustamine vähendas statistiliselt ja meditsiiniliselt oluliselt uute lülisambamurdude esinemissagedust. Kasutatud raviskeemi juures vähenes kolmeaastase uuringu ajal uute radiograafiliste lülisambamurdude esinemine 62 % ($p=0,0001$). Kahe aasta möödumisel täheldati suhtelise riski vähenemist 61 % ($p=0,0006$). Statistiliselt olulist erinevust üheaastase ravi järel ei saavutatud ($p=0,056$). Luumurruvastane toime püsis kogu uuringu vältel. Puudusid viited toime vähenemise kohta aja jooksul. Ka kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus vähenes oluliselt – 49 % ($p=0,011$). Tugevat toimet lülisambamurdudele näitas ka statistiliselt oluline kehapikkuse vähenemine võrreldes platseeboga ($p<0,0001$).

Tabel 3: Kolmeaastase luumurdude uuringu MF 4411 tulemused (% , 95 % CI)

	Platseebo (N=974)	Ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas (N=977)
Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrilised lülisambamurrud		62 % (40,9; 75,1)
Uute morfomeetriliste lülisambamurdude esinemissagedus	9,56 % (7,5; 11,7)	4,68 % (3,2; 6,2)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		49 % (14,03; 69,49)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	5,33 % (3,73; 6,92)	2,75 % (1,61; 3,89)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,26 % (0,8; 1,7)	6,54 % (6,1; 7,0)
LMT – keskmine muutus võrreldes puusapiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,69 % (-1,0; -0,4)	3,36 % (3,0; 3,7)

Ibandroonhappe raviefekti täiendavaks hindamiseks analüüsiti patsientide alarühma, kellel oli uuringu alustamisel nimmepiirkonna LMT T-skoor alla $-2,5$. Lülisambamurrude riski vähenemine langes kokku üldpopulatsiooni näitajaga.

Tabel 4: Kolmeaastase luumurdude uuringu MF 4411 tulemused (% , 95 % CI) patsientidel, kelle nimmepiirkonna LMT T-skoori algnäitaja oli alla $-2,5$

	Platseebo (N=587)	Ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas (N=575)
--	----------------------	--

Suhtelise riski vähenemine Uued morfomeetrised lülisambamurrud		59 % (34,5; 74,3)
Uute morfomeetrisete lülisambamurdude esinemissagedus	12,54 % (9,53; 15,55)	5,36 % (3,31; 7,41)
Kliiniliste lülisambamurdude suhtelise riski vähenemine		50 % (9,49; 71,91)
Kliiniliste lülisambamurdude esinemissagedus	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
LMT – keskmine muutus võrreldes nimmepiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
LMT – keskmine muutus võrreldes reieluupiirkonna algnäitajatega 3 aasta möödumisel	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

Uuringus MF4411 osalenud patsiendikogumis ei täheldatud lülisambaväliste murdude vähenemist, kuid igapäevane ibandronhappe annus osutus efektiivseks riskigrupi kuuluvatele patsientidele (reieluukaela LMT T-skoor < -3,0), kelle puhul täheldati lülisambaväliste murdude vähenemist 69% võrra.

Igapäevane ravi annusega 2,5 mg andis tulemuseks LMT progressiivse suurenemise skeleti vertebraalses ja mittevertebraalses osas.

Kolmeaastane nimmepiirkonna LMT suurenemine oli platseeboga võrreldes 5,3 % ja algnäitajaga võrreldes 6,5 %. Puusapiirkonnas suurenes algnäitaja 2,8 % reieluukaela osas, 3,4 % puusapiirkonnas ja 5,5 % *trochanter*’i piirkonnas.

Luuainevahetuse biokeemilised markerid (nagu uriini CTX ja seerumi osteokaltsiin) näitasid oodatult supressiooni menopausieelsele tasemele ja supressiooni maksimaalne tase saavutati 3...6 kuu jooksul. Kliiniliselt olulist 50 % langust luukoe resorptsiooni biokeemiliste markerite osas täheldati juba ühe kuu möödumisel ravi alustamisest ibandronhappe 2,5 mg-ga.

Ravi katkestamisel taastub ravieelne luukoe resorptsiooni faasi intensiivistumine, mida seostatakse menopausijärgse osteoporoosiga.

Menopausijärgses eas naistelt kaks ja kolm aastat kestnud ravi järgselt võetud luukoe bioptaatide analüüsi tulemusena oli luukude normaalse kvaliteediga ja puudusid viited mineralisatsiooni häiretele.

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.2)

Kuna Kefort’i ei ole uuritud lastel, siis ei ole selle patsiendigrupi kohta efektiivsuse ega ohutuse andmeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandronhappe peamised farmakoloogilised toimed luukoesse ei ole otseses sõltuvuses tõelisest plasmakontsentratsioonist, nagu on näidatud erinevates loomakatsetes ja inimestega teostatud uuringutes.

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub ibandroonhappe seedetrakti ülaosast kiiresti ja plasmakontsentratsioonid suurenevad annusega proportsionaalselt kuni 50 mg annuse võtmisel, sellest suuremate annuste puhul täheldatakse suuremat kui annusega proportsionaalset suurenemist. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati tühja kõhu puhul 0,5 kuni 2 tunni jooksul (keskmiselt 1 tund) ja absoluutne biosaadavus oli ligikaudu 0,6 %. Ravimi võtmisel koos toidu või joogiga (v.a. vesi) ravimi imendumine vähenes. Ravimi võtmisel tavalise hommikusöögi ajal vähenes ibandroonhappe biosaadavus ligikaudu 90 % võrreldes tühja kõhuga ravimit võtnud isikute vastavate näitajatega. Ravimi võtmisel 60 minutit enne päeva esimest toidukorda ei esine olulist ibandroonhappe biosaadavuse vähenemist. Kui juuakse või süüakse vähem kui 60 minuti möödumisel ibandroonhappe võtmisest, vähenevad nii biosaadavus kui ka LMT suurenemine.

Jaotumine

Pärast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhappe kiiresti luukoesse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoesse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50 % tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimese vereplasmas ligikaudu 85...87 %

toimeainest (kindlaks tehtud *in vitro* terapeutiliste kontsentratsioonide juures) ja seega ei ole ravimite vaheline koostoime seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Biotransformatsioon

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

Imendunud ibandroonhappe fraktsioon elimineeritakse vereringest luukoosse imendumise teel (arvutuslikult 40...50 % menopausijärgses eas naistel) ja ülejäänud väljutatakse organismist muutumatul kujul neerude kaudu. Ibandroonhappe imendumata fraktsioon elimineeritakse väljaheitega.

Kindlaks tehtud poolväärtuste vahemik on lai, terminaalne poolväärtusaeg on üldiselt vahemikus 10...72 tundi. Kuna arvatud väärtused sõltuvad suuresti uuringu kestusest, kasutatud annusest ja testi sensitiivsusest, on tegelik terminaalne poolväärtusaeg tõenäoliselt märksa pikem, sarnaselt teiste bisfosfonaatidega. Esialgsed plasmatasemed langevad kiiresti, saavutades 10 % maksimaalsest plasmakontsentratsioonist 3 ja 8 tunni möödumisel vastavalt pärast ravimi intravenooset või suukaudset manustamist.

Ibandroonhappe üldkliirens on väike – keskmise väärtusega 84...160 ml/min. Renaalne kliirens (ligikaudu 60 ml/min tervetel menopausijärgses eas naistel) moodustab ligikaudu 50...60 % kogukliirensist ja on seotud kreatiniini kliirensiga. Arvatakse, et erinevus kogu- ja renaalse kliirensi vahel peegeldab toimeaine omastamist luukoosse.

Tõenäoliselt ei kuulu sekretoorsete radade alla teadaolevad happelised või aluselised transportsüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete eritumises. Lisaks ei pärsi ibandroonhappe peamisi inimese maksas olevaid P450 isoenüümide ega indutseeri maksa tsütokroom P450 süsteemi rottidel.

Farmakokineetika erirühmades

Sugu

Ibandroonhappe biosaadavus ja farmakokineetilised omadused on meestel ja naistel sarnased.

Rass

Ibandroonhappe dispositsiooni osas puuduvad viited kliiniliselt olulistele rassilistele erinevustele aasialaste ja kaukaaslaste seas. Aafrika põliselanike kohta on saadaval vaid väga vähe andmeid.

Neerukahjustusega patsiendid

Ibandroonhappe reaalne kliirens erineva neerukahjustusega patsientidel on lineaarses sõltuvuses kreatiniini kliirensiga (CLcr).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (CLcr >30 ml/min) patsientide ravimisel ei ole annuse kohandamine vajalik, nagu on demonstreeritud uuringus BM 16549, kus enamikel patsientidel oli kerge või mõõdukas neerukahjustus.

Raske neerukahjustusega (CLcr ≤ 30 ml/min) patsientidele suu kaudu 10 mg ööpäevas ibandroonhappe manustamisel 21 päeva olid plasmakontsentratsioonid 2...3 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga isikutel. Ibandroonhappe kogukliirens langes raske neerukahjustusega isikutel 44 ml/min-le. Pärast 0,5 mg intravenooset manustamist vähenesid raske neerukahjustusega patsientidel kogu-, reaalne ja mitterenaalne kliirens vastavalt 67 %, 77 % ja 50 %. Siiski ei halvenenud ravimi taluvus seoses toimeaine süsteemse imendumise suurenemisega. Vähesel kliinilisel kogemusel ei soovitata Kefort'i raske neerukahjustusega patsientidele (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Ibandroonhappe farmakokineetikat ei ole hinnatud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kelle raviks kasutati muud meetodit peale hemodialüüsi. Ibandroonhappe farmakokineetilised omadused nendel patsientidel ei ole teada ja nendes situatsioonides ei ole ibandroonhappe kasutamine soovitatav.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõik 4.2)

Puuduvad farmakokineetilised andmed ibandroonhappe kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel. Maksal puudub oluline roll ibandroonhappe kliirensis, kuna toimeaine väljutatakse neerude kaudu ja luukoosse omastamise teel. Seetõttu ei ole maksakahjustusega patsientide ravimisel annuse kohandamine vajalik.

Eakad (vt lõik 4.2)

Multivariatiivse analüüsi järgi ei leitud, et vanus oleks uuritud farmakokineetilise parameetri osas sõltumatuks mõjuteguriks. Kuna vanuse tõustes neerutalitlus langeb, on see ainukeseks faktoriks, mida peaks silmas pidama (vt lõik “Neerukahjustus”).

Lapsed (vt lõigud 4.2 ja 5.1)

Puuduvad andmed Kefort'i kasutamise kohta selles vanusegrupis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilist mõju (näiteks neerukahjustuse sümptome) täheldati koertel ainult selliste plasmakontsentratsioonide juures, mis ületasid piisavas liias inimeste maksimaalse plasmakontsentratsiooni. See näitab vähest tähtsust ravimi kliinilise kasutamise puhul.

Mutageensus/kartsinogeensus

Kartsinogeenset toimet ei ole täheldatud. Genotoksilisust hindav test ei ole näidanud ibandroonhappe mõju geneetilistele omadustele.

Reproduktsoonitoksilisus

Ibandroonhappe suu kaudu manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud otsest kahjulikku toimet lootele ega väärearengute teket. Inimestele mõeldud kontsentratsioonidest vähemalt 35 korda kõrgemate puhul ei täheldatud rottide F₁ põlvkonnas kahjulikku toimet arengule. Reproduktsooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele suu kaudu, avaldus toime fertiilsusele saagenenud implantatsioonieelsete loote kaotustena annuste 1 mg/kg ööpäevas ja suuremate puhul. Reproduktsooniuringutes, kus ravimit manustati rottidele intravenoossel teel, vähenes ibandroonhappe toimel spermatoosidide arv annuste 0,3 ja 1 mg/kg ööpäevas puhul ning isaste fertiilsus vähenes annuse 1 mg/kg ööpäevas ja emaste fertiilsus annuse 1,2 mg/kg ööpäevas puhul. Ibandroonhappega teostatud reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed ei erinenud ravimiklassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonikohtade vähenemine, poegimise loomuliku kulu mõjutamine (düstookia) ja vistseraalsete arenguhäirete saagenemine (neeru-vaagna-ureeteri sündroom).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Hüdroksüpropüülselluloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al blistrid, mis sisaldavad 1 või 3 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ravimite sattumine keskkonda tuleb viia miinimumini.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Liconsal Laboratories, Inc
Gran Via Carlos III, 98, 7
08028 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER

721710

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2018