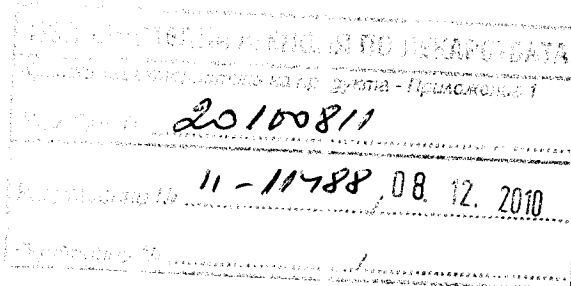


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кефорт 150 mg филмирани таблетки
Kefort 150 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ибандронова киселина (като натриев ибандронат хидрат).

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа 88, 60 mg лактоза монохидрат. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели филмирани таблетки с продълговата форма, отбелязани с "LC" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза с увеличен риск от фрактури (вж. точка 5.1). Доказано е налаление на риска от вертебрални фрактури, не е установена ефикасност по отношение на фрактури на шийката на бедрената кост.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

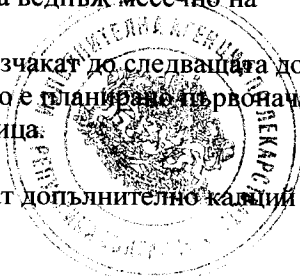
Препоръчаната доза е една филмирана таблетка от 150 mg веднъж месечно. За предпочитане е таблетката да се приема на една и съща дата всеки месец.

Кефорт трябва да се прилага сутрин на гладно (без да е приемана храна поне 6 часа) и 1 час преди първия прием за деня на храна или напитка (с изключение на вода) (вж. точка 4.5) или перорално приемане на друго лекарство или хранителна добавка (включително калций).

Пациентите трябва да бъдат информирани, че ако пропуснат доза, трябва да вземат една таблетка Кефорт на сутринта след като са се сетили, освен ако до следващата планирана доза не остават 7 дни. След това пациентите трябва да се върнат към прием на дозата веднъж месечно на първоначално планираната дата.

Ако следващата планирана доза е до 7 дни, пациентите трябва да изчакат до следващата доза и след това да продължат да приемат по една таблетка месечно, както е планирано първоначално. Пациентите не трябва да приемат две таблетки в една и съща седмица.

При недостатъчен прием с храната, пациентите трябва да получават допълнително калций и/или витамин D (вж. точки 4.4. и 4.5).



Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане, когато креатининовият клирънс е равен или по-голям от 30 ml/min.

Не се препоръчва приложението на Кефорт при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, поради ограничен клиничен опит (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Кефорт при деца и не са провеждани изпитвания с Кефорт при педиатричната популация.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с чаша обикновена вода (180 до 240 ml) в седнало или изправено положение на пациента. Пациентите не трябва да лягат в продължение на 1 час след приема на Кефорт.

Обикновената вода е единствената напитка, с която трябва да се приема Кефорт. Моля, имайте предвид, че някои минерални води може да имат по-високо съдържание на калций и поради това не трябва да се използват.

Пациентите не трябва да дъвчат или смучат таблетката поради възможността от орофарингеална улцерация.

4.3 Противопоказания

- Аномалии на хранопровода, които забавят изпразването му като стриктури или ахалазия.
- Невъзможност да се стои или седи в изправено положение за поне 60 минути.
- Хипокалциемия (вж. точки 4.4).
- Свръхчувствителност към ибандронова киселина или към някое от помощните вещества.

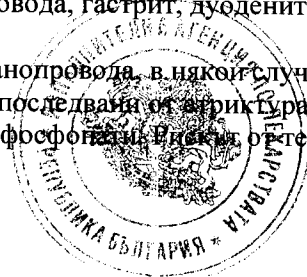
Вижте също точка 4.4.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нарушения

Перорално приложение бифосфонати може да предизвикат локално дразнене на лигавицата на горния дял на стомашно-чревния тракт. Поради възможност от такива дразнещи ефекти и потенциалното влошаване на подлежащото заболяване, Кефорт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни проблеми в горния дял на стомашно-чревния тракт (напр. известен синдром на Barrett, дисфагия, други заболявания на хранопровода, гастрит, дуоденит или язви).

Съобщават се нежелани реакции, напр. езофагит, язви и ерозии на хранопровода, в някои случаи тежки и налагащи хоспитализация, рядко съпроводени с кървене или последвани от стриктура или перфорация на хранопровода, при пациенти, лекувани с перорални бифосфонати. Висок риск от тежки



нежелани реакции от страна на хранопровода изглежда е по-голям при пациенти, които не спазват указанията за прилагане и/или продължават да приемат перорални бифосфонати след появата на симптоми, показателни за езофагеално дразнене. Пациентите трябва да обръщат особено внимание на указанията за прилагане и да могат да ги спазват (вж. точка 4.2).

Лекарите трябва да внимават за появата на някакви признаци или симптоми, сигнализиращи за възможна реакция от страна на хранопровода, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да преустановят приема на Кефорт и да потърсят лекарска помощ, ако получат дисфагия, одинофагия, ретростернална болка или поява или влошаване на киселини.

Въпреки че не е наблюдаван повишен риск при контролираните клинични изпитвания, има постмаркетингови съобщения за стомашни и дуоденални язви при употреба на перорални бифосфонати, някои от които тежки и с усложнения.

Тъй като нестероидните противовъзпалителни средства, както и бифосфонатите, са свързани със стомашно-чревно дразнене, трябва да се внимава при съвместно приложение.

Хипокалциемия

Съществуващата хипокалциемия трябва да се коригира преди започване на лечение с Кефорт. Другите нарушения на костния и минералния метаболизъм също трябва да се лекуват ефективно. Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти.

Бъбречно увреждане

Поради ограничения клиничен опит, прилагането на Кефорт при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Остеонекроза на челюстта

Има съобщения за остеонекроза на челюстта, която обикновено се свързва с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит), при пациенти с рак, получаващи схема на лечение, включваща бифосфонати, приложени предимно интравенозно. Много от тези пациенти са лекувани също и с химиотерапия и кортикостероиди. Съобщава се също и за остеонекроза на челюстта при пациенти с остеопороза, които получават бифосфонати перорално.

Преди лечението с бифосфонати трябва да се обмисли стоматологичен преглед с подходящи профилактични мерки при пациенти със съпътстващи рискови фактори (напр. рак, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди, лоша хигиена на устната кухина).

Докато се лекуват, тези пациенти трябва по възможност да избягват инвазивни стоматологични процедури. При пациенти, които развият остеонекроза на челюстта по време на терапия с бифосфонати, стоматологичната хирургична интервенция може да обостри състоянието. Няма данни, че преустановяването на лечението с бифосфонати намалява риска от остеонекроза на челюстта при пациенти, които се нуждаят от стоматологични процедури. Планът за лечение на всеки пациент зависи от клиничната преценка на лекуващия лекар, основаваща се на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

Галактозна непоносимост

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Пероралната бионаличност на ибандроновата киселина обикновено се намалява при наличие на храна. Особено продукти, съдържащи калций и други поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), включително мляко, е възможно да повлияят резорбцията на Кефорт, което съответства на данните от експерименталните изследвания при животни. Поради това пациентките не трябва да приемат храна през нощта (поне 6 часа) преди да вземат Кефорт, и трябва да останат гладни в продължение на 1 час след приема на Кефорт (вж. точка 4.2).

Има вероятност добавки, съдържащи калций, антиацидите и някои лекарства за перорално приложение, съдържащи поливалентни катиони (като алуминий, магнезий, желязо), да повлияят абсорбцията на Кефорт. Поради това пациентите не трябва да приемат други перорални лекарства поне 6 часа преди и 1 час след приема на Кефорт.

Счита се, че няма вероятност от метаболитни взаимодействия, тъй като ибандроновата киселина не инхибира основните чернодробни изоензими P450 при човека и е доказано, че не индуцира чернодробната система цитохром P450 при плъхове. Освен това, свързването с плазмените протеини е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради това вероятността от взаимодействия с други лекарствени продукти, дължащи се на изместване, е малка. Ибандроновата киселина се елиминира само чрез бъбречна екскреция и не се подлага на биотрансформация. Секреторният път изглежда не включва известните системи за киселинен или алкален транспорт, участващи в екскрецията на други лекарствени вещества.

По време на едно 2-годишно клинично изпитване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549) честотата на събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентки, приемащи едновременно аспирин или НСПВС, е била подобна при пациентките, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно или 150 mg веднъж месечно след една и след две години.

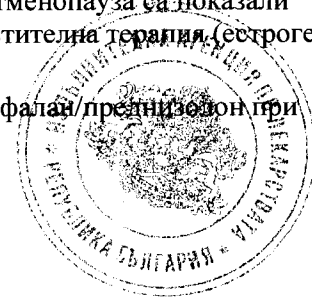
От над 1500 пациентки, включени в клиничното изпитване BM 16549, което сравнява схемите на лечение с ежемесечен и ежедневен прием на ибандронова киселина, след една или две години съответно 14 % и 18 % от болните са използвали хистаминови (H₂) блокери или инхибитори на протонната помпа. Честотата на събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при пациентките, лекувани с ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, е била подобна на тази при пациентките, приемали ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

При здрави мъже доброволци и жени в постменопауза интравенозно приложен ранитидин е предизвикал увеличение на бионаличността на ибандроновата киселина с около 20 %, вероятно в резултат на намалената стомашна киселинност. Тъй като обаче това увеличение е в нормалните граници на вариабилност на бионаличността на ибандроновата киселина, счита се, че не е необходимо коригиране на дозата, когато Кефорт се прилага с H₂-блокери или други активни вещества, които повишават стомашното рН.

Проучванията на фармакокинетичните взаимодействия при жени в постменопауза са показали липса на потенциал за взаимодействия с тамоксифен или хормонозаместителна терапия (естроген).

Не са наблюдавани взаимодействия при едновременно прилагане с мелфалан/преднизолон при пациентки с мултиплен миелом.

4.6 Бременност и кърмене



Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на ибандронова киселина при бременни жени. Проучванията при плъхове показват известна репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Кефорт не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ибандроновата киселина се екскретира в човешката кърма. Проучванията при кърмещи плъхове са показали наличието на ниски нива на ибандронова киселина в кърмата след интравенозно приложение.

Кефорт не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на пероралното лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно е оценена при 1251 пациенти, лекувани в 4 плацебо-контролирани клинични изпитвания, като голяма част от пациентите идват от основното 3-годишно изпитване по отношение на фрактури (MF4411). Общият профил на безопасност на ибандронова киселина 2,5 mg дневно при всички тези проучвания е подобен на този на плацебо.

В едно две годишно проучване при жени в постменопауза с остеопороза (BM 16549), общият профил на безопасност на 150 mg ибандронова киселина веднъж месечно и ибандронова киселина 2,5 mg дневно е подобен. Общият процент на пациентките, получили нежелана реакция е 22,7% и 25,0% за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, съответно след 1 и 2 години. Повечето реакции са били с лека до умерена интензивност. В повечето случаи те не са довели до преустановяване на лечението.

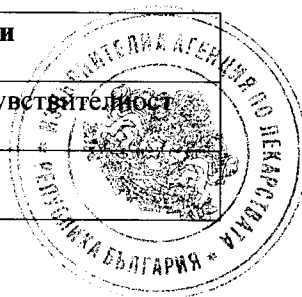
Най-често съобщаваната нежелана реакция е артралгия.

Нежеланите реакции, считани от изследователите за причинно-следствено свързани с Кефорт, са изброени по-долу по системно-органични класове.

Според честотата им се определят като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, възникващи при жени в постменопауза, получаващи Кефорт 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно по време на фаза III на изпитванията BM16549 и MF4411.

Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	Редки	Реакция на свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие



	Нечести	Замайване
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Езофагит, Гастрит, Гастро езофагеална рефлуксна болест, Диспепсия, Диария, Коремна болка, Гадене
	Нечести	Езофагит, включително улцерации на хранопровода или стриктури и дисфагия, Повръщане, Флатуленция
	Редки	Дуоденит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Редки	Ангиоедем, оток на лицето, Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Чести	Атралгия, Миалгия, Мускулно-скелетна болка, Мускулни крампи, Мускулно-скелетна скованост
	Нечести	Болка в гърба
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Грипоподобно заболяване*
	Нечести	Умора

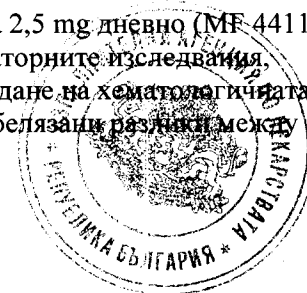
MedDRA версия 12.0

* Има съобщения за преходни грипоподобни симптоми при лечение с ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, обикновено свързани с първата доза. Такива симптоми обикновено са с краткотрайна продължителност, леки или умерени по интензитет и отзвучават при продължаване на лечението без необходимост от медикаментозно лечение. Грипоподобното заболяване включва събития, съобщавани като реакция в острата фаза или симптоми, включващи миалгия, артралгия, фебрилитет, студени тръпки, умора, гадене, загуба на апетит или болка в костите.

Пациенти с предхождаща анамнеза за стомашно-чревно заболяване, включително пациенти с пептична язва без скорошно кървене или хоспитализация и пациенти с диспепсия или рефлукс, контролирани медикаментозно са били включени в клиничното изпитване с приложение веднъж месечно. При тези пациенти не е отбелязана разлика в честотата на нежеланите събития от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт при схемата на лечение със 150 mg веднъж месечно в сравнение с ежедневното приложение на 2,5 mg.

Данни от лабораторни изследвания

В основното 3-годишно клинично изпитване с ибандронова киселина 2,5 mg дневно (MF 4411) не е намерена разлика в сравнение с плацебо при отклоненията в лабораторните изследвания, показателни за нарушена чернодробна или бъбречна функция, увреждане на хематологичната система, хипокалциемия или хипофосфатемия. Аналогично, не са отбелязани разлики между групите в клиничното проучване BM 16549 след една и две години.



Постмаркетингов опит

Има съобщения за остеонекроза на челюстта при пациенти, лекувани с бифосфонати. Повечето съобщения се отнасят до пациенти с рак, но такива случаи се съобщават и при пациенти, лекувани за остеопороза. Остеонекроза на челюстта обикновено се свързва с екстракция на зъб и/или локална инфекция (включително остеомиелит). За рискови фактори също се считат диагностициран рак, химиотерапия, лъчелечение, кортикостероиди и лоша хигиена на устната кухина (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране с Кефорт. Въз основа на наличното познание за този клас съединения, обаче, пероралното предозиране може да доведе до нежелани реакции от страна на горните отдели на стомашно-чревния тракт (като стомашно разстройство, диспепсия, езофагит, гастрит или язва) или хипокалциемия. Трябва да се даде мляко или антиациди за свързване на Кефорт, а нежеланите реакции да се лекуват симптоматично. Поради риск от дразнене на хранопровода, не трябва да се предизвиква повръщане и пациентът трябва да остане напълно изправен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бифосфонати АТС код: M05B A06

Механизъм на действие

Ибандроновата киселина е високоактивен бифосфонат, принадлежащ към групата на азот-съдържащите бифосфонати, които действат селективно върху костната тъкан и специфично инхибират остеокластната активност, без да повлияват директно формирането на костите. Тя не повлиява възстановянето на остеокластите. Ибандроновата киселина води до прогресивно нетно натрупване на костна маса и до намалена честота на фрактурите чрез потискане на повишената костна обмяна до предменопаузни нива при жени в постменопауза.

Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичното действие на ибандроновата киселина е инхибиране на костната резорбция. *In vivo* ибандроновата киселина предотвратява експериментално индуцирана костна деструкция, причинена от преустановяване на функцията на половите жлези, приложението на ретиноиди, тумори или туморни екстракти. При млади (бързо растящи) плъхове ендогенната костна резорбция също е инхибирана, което води до повишение на нормалната костна маса в сравнение с нетретирани животни.

Експериментални модели на животни потвърждават, че ибандроновата киселина е високо активен инхибитор на остеокластната активност. Няма данни за увредена минерализация при растящи плъхове дори в дози над 5 000 пъти по-големи от дозата, необходима за лечение на остеопороза.

Продължителното ежедневно и интермитентно (с дълги интервали без лекарство) прилагане при плъхове, кучета и маймуни е било свързано с образуването на нова костна тъкан с нормално качество и същата или повишена механична здравина, дори при дози в токсичните граници. При хора ефикасността на ибандроновата киселина при ежедневно и интермитентно приложение с интервал без лекарство 9 - 10 седмици е потвърдена от клинично изпитване (MF 4411), при което е доказана ефикасността на ибандроновата киселина за предпазване от фрактури.



При експериментални модели с животни ибандроновата киселина предизвиква биохимични промени, показателни за дозозависимо инхибиране на костната резорбция, включително потискане на биохимичните маркери в урината за разграждане на костния колаген (като дезоксипиридинолин и кръстосано-свързани N-телопептиди на колаген тип I (NTX)).

В едно проучване фаза 1 за биоеквивалентност, проведено при 72 жени в постменопауза, получаващи общо 4 дози от 150 mg перорално през 28 дни, инхибирането на серумния СТХ след първата доза е наблюдавано още 24 часа след приема на дозата (средно инхибиране 28 %), като средното максимално инхибиране (69 %) е отбелязано 6 дни по-късно. След третата и четвъртата доза средното максимално инхибиране 6 дни след приема на дозата е било 74 % с намаление до средно инхибиране от 56 %, наблюдавано 28 дни след четвъртата доза. При прекратяване на приема потискането на биохимичните маркери за костна резорбция се губи.

Клинична ефикасност

При определяне на жените с повишен риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, трябва да се имат предвид независимите рискови фактори, като например ниска КМП, възраст, наличие на предишни фрактури, семейна анамнеза за фрактури, засилена костна обмяна и нисък индекс на телесна маса.

Ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно

Костна минерална плътност (КМП)

В едно 2-годишно, двойно-сляпо, многоцентрово клинично изпитване (BM 16549) на жени в постменопауза с остеопороза (T-скор на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб под -2,5 SD на изходно ниво) е доказано, че приложението на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно е поне толкова ефективно за увеличаване на КМП, колкото на ибандронова киселина 2,5 mg дневно. Това е доказано при първичния анализ на първата година и при потвърдителния анализ в края на втората година (Таблица 2).

Таблица 2: Средна относителна промяна от изходното ниво на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб, цялото бедро, бедрената шийка и трохантера след една година (първичен анализ) и две години лечение (при популация според протокола) при проучване BM 16549.

	Данни от една година изпитване BM 16549		Данни от две години изпитване BM 16549	
Средни относителни промени от изходното ниво % [95% CI]	Ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=318)	Ибандронова киселина 150 mg once monthly (N=320)	Ибандронова киселина 2,5 mg daily (N=294)	Ибандронова киселина 150 mg once monthly (N=291)
КМП на лумбалния отдел на гръбначен стълб 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]
КМП на цялото бедро	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
КМП на бедрената шийка	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
КМП на трохантера	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]



Освен това, при проспективен планиран анализ е доказано, че приложението на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно е по-ефективно от лечение с ибандронова киселина 2,5 mg дневно за увеличение на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб след една година, $p = 0,002$ и след две години, $p < 0,001$.

След една година (първичен анализ) 91,3 % ($p = 0,005$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб по-голяма или равна на изходната (КМП на отговорилите на лечението) в сравнение с 84 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години 93,5 % ($p = 0,004$) и 86,4 % от пациентките, получавали съответно ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението.

За КМП на цялото бедро 90,0 % ($p < 0,001$) от пациентите, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, и 76,7 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали КМП на цялото бедро по-голяма или равна на изходната на първата година. След две години 93,4 % ($p < 0,001$) от пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, и 78,4 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са имали КМП на цялото бедро по-голяма или равна на изходната.

Като се приеме по-строг критерий, който комбинира КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб и на цялото бедро, 83,9 % ($p < 0,001$) и 65,7 % от пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно или ибандронова киселина 2,5 mg дневно съответно, са отговорили на лечението на първата година. На този критерий след две години са отговорили 87,1 % ($p < 0,001$) и 70,5 % от пациентките в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно съответно.

Биохимични маркери на костен обмен

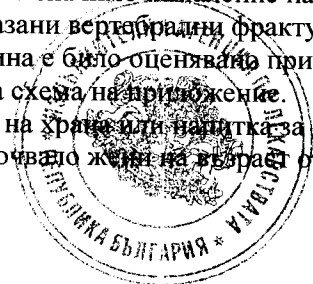
Клинично значимо намаление на серумните нива на СТХ е наблюдавано във всички точки на измерване, т.е. след 3, 6, 12 и 24 месеца. След една година (първичен анализ) средната относителна промяна от изходното ниво е била -76 % за ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно и -67 % за ибандронова киселина 2,5 mg дневно. След две години средната относителна промяна е била -68 % и -62 % съответно в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно.

След първата година, 83,5 % ($p = 0,006$) от пациентките, получавали ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно, и 73,9 % от пациентите, получавали ибандронова киселина 2,5 mg дневно, са отговорили на лечението (определено като намаление ≥ 50 % от изходното ниво). След втората година, са отговорили 78,7 % ($p = 0,002$) и 65,6 % от пациентите съответно в групите с приложение на 150 mg месечно и 2,5 mg дневно.

Въз основа на резултатите от клинично изпитване BM 16549, се очаква приложението на ибандронова киселина 150 mg веднъж месечно да бъде поне толкова ефективно за предотвратяване на фрактури колкото на ибандронова киселина 2,5 mg дневно.

Ибандронова киселина 2,5 mg дневно

При началното 3-годишно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване за фрактури (MF 4411) е доказано статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови рентгенографски, морфометрично и клинично доказани вертебрални фрактури (таблица 4). При това проучване действието на ибандроновата киселина е било оценявано при перорални дози от 2,5 mg дневно и 20 mg интермитентно като пробна схема на приложение. Ибандроновата киселина е прилагана 60 минути преди първия прием на храна или напитка за деня (интервал на гладуване след приемане на дозата). Изпитването е включвало жени на възраст от 55



до 80 години, които са били най-малко 5 години в постменопауза и са имали КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб 2 до 5 SD под средното за жени в предменопауза (Т-скор) на поне един прешлен (L1-L4) и които са имали една до четири предхождащи вертебрални фрактури. Всички пациентки са получавали 500 mg калций и 400 IU витамин D дневно. Ефикасността е била оценявана при 2928 пациенти. Ибандронова киселина 2,5 mg при ежедневно приложение показва статистически и клинично значимо намаление на честотата на нови вертебрални фрактури. Тази схема на лечение е довела до намаление на появата на нови рентгенографски доказани вертебрални фрактури с 62 % ($p = 0,0001$) за трите години на провеждане на изпитването. Относително намаление на риска с 61 % е наблюдавано след 2 години ($p = 0,0006$). Не е постигната статистически значима разлика след 1 година на лечение ($p = 0,056$). Антифрактурният ефект е бил устойчив по време на изпитването. Не са наблюдавани данни за намаляване на ефекта с времето.

Честотата на клинично доказаните вертебрални фрактури също е намаляла значимо с 49 % ($p = 0,011$). Освен това, изразеният ефект върху вертебралните фрактури се отразява в статистически значимо по-малкото намаление на ръста в сравнение с плацебо ($p < 0,0001$).


Таблица 3: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95 % CI)

	Плацебо (N=974)	Ибандронова киселина 2,5 mg дневно (N=977)
Намаляване на относителния риск Нови морфологично доказани вертебрални фрактури		62 % (40,9, 75,1)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	9,56 % (7,5, 11,7)	4,68 % (3,2, 6,2)
Намаление на относителния риск от клинична вертебрална фрактура		49 % (14,03, 69,49)
Честота на клинична вертебрална фрактура	5,33 % (3,73, 6,92)	2,75 % (1,61, 3,89)
КМП-средна промяна по отношение на изходно ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб в година 3	1,26 % (0,8, 1,7)	6,54 % (6,1, 7,0)
КМП – средна промяна по отношение на изходно ниво на цялото бедро в година 3	-0,69 % (-1,0, -0,4)	3,36 % (3,0, 3,7)

Ефектът от лечението с ибандронова киселина е бил допълнително оценен при анализ на субпопулация пациенти, които на изходно ниво са имали КМП Т-скор под -2,5 в лумбалния отдел на гръбначния стълб. Намалението на риска от вертебрални фрактури е съответствало в голяма степен на риска за общата популация.

Таблица 4: Резултати от 3-годишно клинично изпитване за фрактури MF 4411 (% , 95 % CI) при пациенти с КМП Т-скор на изходно ниво под -2,5 в лумбалния отдел на гръбначния стълб

	Плацебо	Ибандронова киселина



	(N=587)	mg дневно (N=575)
Намаление на относителния риск Нови морфометрично доказани вертебрални фрактури		59 % (34,5, 74,3)
Честота на нови морфометрично доказани вертебрални фрактури	12,54 % (9,53, 15,55)	5,36 % (3,31, 7,41)
Намаление на относителния риск от клинични вертебрални фрактури		50 % (9,49, 71,91)
Честота на клинична вертебрална фрактура	6,97 % (4,67, 9,27)	3,57 % (1,89, 5,24)
КМП – средна промяна по отношение на изходно ниво на лумбалния отдел на гръбначния стълб в година 3	1,13 % (0,6, 1,7)	7,01 % (6,5, 7,6)
КМП – средна промяна по отношение на изходно ниво на цялото бедро в година 3	-0,70 % (-1,1, -0,2)	3,59 % (3,1, 4,1)

Не е наблюдавано намаление на невертебралните фрактури в общата популация пациенти, участващи в клиничното изпитване MF4411, но ежедневното приложение на ибандронат изглежда ефективно при субпопулацията с висок риск (КМП на шийката на бедрената кост T-скор < -3.0), при която е наблюдавано намаление на риска от невертебрални фрактури с 69 %.

Ежедневното лечение с 2,5 mg е довело до прогресивно увеличение на КМП на вертебралните и невертебралните части на скелета.

Увеличението на КМП на лумбалния отдел на гръбначния стълб за три години в сравнение с плацебо е било 5,3 % и 6,5 % спрямо изходното ниво. Увеличението за бедрената кост в сравнение с изходното ниво е било 2,8 % на бедрената шийка, 3,4 % за цялото бедро и 5,5 % за трохантера. Биохимичните маркери за костен обмен (като СТХ в урината и серумен остеокалцин) са показали очакван модел на потискане до предменопаузални нива и са достигнали максимално потискане до 3-6 месеца.

Клинично значимо намаление с 50 % на биохимичните маркери за костна резорбция е наблюдавано още на първия месец след началото на лечение с ибандронова киселина 2,5 mg.

След преустановяване на лечението е наблюдавано възвръщане към патологичната степен на повишена костна резорбция от преди лечението, свързана с постменопаузална остеопороза. Хистологичният анализ на костни биопсии след две и три години на лечение на жени в постменопауза показва кости с нормално качество без данни за дефект в минерализацията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Първичните фармакологични ефекти на ибандроновата киселина върху костта не са директно свързани с действителните плазмени концентрации, което се доказва от различни изследвания при животни и хора.



Абсорбция

Абсорбцията на ибандронова киселина в горните отдели на стомашно-чревния тракт след перорално приложение е бърза и при перорален прием до 50 mg, плазмените концентрации се повишават пропорционално на дозата, като при по-високи дози увеличението е по-голямо от пропорционалното на дозата. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат за 0,5 до 2 часа (средно 1 час) на гладно и абсолютната бионаличност е около 0,6 %. Степента на абсорбция се влошава, когато лекарството се приема с храна или напитки (освен чиста вода). Бионаличността се намалява с около 90 %, когато ибандроновата киселина се прилага със стандартна закуска в сравнение с бионаличността, наблюдавана при лица, приемали лекарството на гладно. Няма значимо намаление на бионаличността, ако ибандроновата киселина се приема 60 минути преди първия прием на храна за деня. Бионаличността и нарастването на КМП се намаляват, когато храната или напитките се приемат по-рано от 60 минути след приема на ибандронова киселина.

Разпределение

След начална системна експозиция ибандроновата киселина бързо се свързва с костите или се екскретира с урината. При човека видимият краен обем на разпределение е най-малко 90 l и е изчислено, че количеството на дозата, достигащо до костите, е 40-50 % от циркулиращата доза. Свързването с плазмените протеини при човека е приблизително 85 % - 87 % (определено *in vitro* при терапевтични концентрации) и поради това взаимодействие с други лекарствени продукти, дължащо се на изместване, е малко вероятно.

Метаболизъм

Няма данни, че ибандроновата киселина се метаболизира при животните или човека.

Елиминиране

Абсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира от кръвообращението чрез костна абсорбция (изчислена на 40-50 % при жените в постменопауза), а останалото количество се отделя непроменено през бъбреците. Неабсорбираната фракция на ибандроновата киселина се елиминира в непроменен вид с фекалиите.

Границите на наблюдавания елиминационен полуживот са широки, като крайният елиминационен полуживот обикновено е в границата от 10-72 часа. Тъй като изчислените стойности в голяма степен зависят от продължителността на клиничното изпитване, от използваната доза и чувствителността на метода, както при другите бифосфонати, действителният краен елиминационен полуживот вероятно е значително по-голям. Ранните плазмени нива бързо се понижават, като достигат до 10 % от максималните стойности до 3 и 8 часа след интравенозно или перорално приложение съответно.

Общият клирънс на ибандроновата киселина е нисък със средни стойности в границите на 84-160 ml/min. Бъбречният клирънс (около 60 ml/min при здрави жени в постменопауза) представлява 50-60 % от общия клирънс и е свързан с креатининовия клирънс. Счита се, че разликата между видимия общ и бъбречен клирънс отразява поемането от костите.

Фармакокинетика при специални клинични ситуации

Пол

Бионаличността и фармакокинетиката на ибандроновата киселина са подобни при мъжете и жените.

Раса



Няма данни за клинично значими етнически разлики между азиатци и представители на бялата раса при елиминирането на ибандроновата киселина. Има много малко данни за пациенти от африкански произход.

Пациенти с бъбречно увреждане

Бъбречният клирънс на ибандроновата киселина при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане е в линейна зависимост с креатининовия клирънс.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} \geq 30$ ml/min), както е видно от клиничното изпитване BM 16549, където повечето от пациентите са имали леко до умерено бъбречно увреждане.

Индивиди с тежка бъбречна недостатъчност ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), получавали ежедневно перорално 10 mg ибандронова киселина в продължение на 21 дни, са имали 2-3 пъти по-високи плазмени концентрации в сравнение с лица с нормална бъбречна функция, а общият клирънс на ибандроновата киселина е бил 44 ml/min. След интравенозно приложение на 0,5 mg общият, бъбречният и екстрареналният клирънс намаляват със съответно 67 %, 77 % и 50 % при лица с тежка бъбречна недостатъчност, но не е имало намаление на поносимостта, свързано с увеличение на експозицията. Поради ограниченият клиничен опит не се препоръчва приложението на Кефорт при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и точка 4.4). Фармакокинетиката на ибандроновата киселина не е оценявана при пациенти с бъбречно заболяване в краен стадий, лекувани с други средства освен хемодиализа. Фармакокинетиката на ибандроновата киселина при такива пациенти не е известна и ибандроновата киселина не трябва да се прилага при тези обстоятелства.

Пациенти с чернодробно увреждане

Няма фармакокинетични данни за ибандроновата киселина при пациенти, които имат чернодробно увреждане. Черният дроб не играе съществена роля за клирънса на ибандроновата киселина, която не се метаболизира, а се отделя чрез бъбречна екскреция и поемане от костите. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Популация в старческа възраст

При един мултивариантен анализ възрастта не е била независим фактор за нито един от всички изследвани фармакокинетични параметри. Тъй като бъбречната функция намалява с възрастта, това е единственият фактор, който трябва да се има предвид (вж. точката за бъбречно увреждане).

Педиатрична популация

Няма данни за приложението на Кефорт в тези възрастови групи.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсични ефекти, напр. признаци на бъбречно увреждане, са наблюдавани при кучета само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба.

Мутагенност/канцерогенност:

Не са наблюдавани признаци за карциногенен потенциал. Тестовите за генотоксичност не са показали данни за ефект на ибандроновата киселина върху генетичната активност.

Репродуктивна токсичност:

Няма данни за директна фетална токсичност или тератогенен ефект на ибандроновата киселина при перорално третиране плъхове и зайци и не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на поколение F1 на плъхове при екстраполирана експозиция най-малко 55 пъти над човешката



експозиция. Нежеланите ефекти на ибандроновата киселина при изследванията за репродуктивна токсичност при плъхове са били ефектите, наблюдавани при бифосфонатите като клас. Те включват намален брой имплантации, повлияване на естественото раждане (дистокия), увеличение на висцералните вариации (синдром бъбречно легенче-уретер) и аномалии на зъбите на поколение при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката

Хидроксипропилцелулоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Кефорт 150 mg филмирани таблетки се предлагат в блистери (Алуминий/Алуминий), съдържащи 1 или 3 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Laboratorios LICONSA, S.A.

Gran Vía Carlos III 98, 7th



08028 Barcelona
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2010

