1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kefort 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg kwasu ibandronowego *(Acidum ibandronicum)* (w postaci sodu ibandronianu jednowodnego).

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka powlekana zawiera 88,60 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana
Tabletki powlekane w kolorze białym o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „LC".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:
Zalecana dawka to jedna tabletka powlekana 150 mg raz na miesiąc. Tabletka powinna być przyjmowana tego samego dnia każdego miesiąca.
Produkt Kefort należy przyjmować po całonocnym okresie niejedzenia (co najmniej 6 godzin od ostatniego posiłku), na jedną godzinę przed pierwszym posiłkiem lub napojem (innym niż woda) w danym dniu (patrz punkt 4.5) lub jakimkolwiek innym doustnym produktem leczniczym lub preparatem uzupełniającym (włączając preparaty wapnia).

W przypadku pominięcia dawki, pacjenci powinni być poinstruowani, żeby przyjąć jedną tabletkę leku Kefort 150 mg następnego dnia rano po dniu, w którym pacjent przypomni sobie o pominiętej dawce, jeśli do następnej zaplanowanej dawki zgodnie ze schematem zostało więcej niż 7 dni. Następnie pacjenci powinni wrócić do przyjmowania produktu raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem dawkowania.
Jeśli do następnej zaplanowanej dawki zostało mniej niż 7 dni, pacjenci powinni zaczekać do tej najbliższej dawki i kontynuować przyjmowanie jednej tabletki raz na miesiąc zgodnie z dotychczasowym schematem.
Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch tabletek w tym samym tygodniu.
Pacjenci powinni otrzymywać suplementację wapnia i (lub) witaminę D, jeśli ich zawartość w diecie jest niewystarczająca (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów
Chorzy z niewydolnością nerek
U chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek dostosowywanie dawki leku nie jest konieczne, jeśli klirens kreatyniny jest równy lub większy niż 30 ml/min.
Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Kefort u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Chorzy z niewydolnością wątroby
Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki leku nie jest wymagane (patrz punkt 5.2).

Populacja dzieci i młodzieży
Brak wskazań do stosowania u dzieci i nie badano leku Kefort u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania:
Produkt leczniczy do podawania doustnego.
Tabletki należy połykać w całości popijając szklanką zwykłej wody (180 do 240 ml), w pozycji wyprostowanej (siedzącej lub stojącej). Po przyjęciu produktu Kefort nie należy przyjmować pozycji leżącej przez 1 godzinę.

Zwykła woda jest jedynym napojem, którym należy popić produkt Kefort. Należy pamiętać, że niektóre wody mineralne mogą zawierać większe stężenie wapnia i z tego względu nie powinny być stosowane. Pacjenci nie powinni żuć ani ssać tabletek, ze względu na potencjalne ryzyko owrzodzeń jamy ustnej i gardła.

4.3 Przeciwwskazania
- Nieprawidłowość w obrębie przełyku, prowadząca do opóźnienia jego opróżniania, taka jak zwężenie lub skurcz dolnej części przełyku
- Niezdolność do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut
- Hipokalcemia (patrz punkt 4.4)
- Nadwrażliwość na kwas ibandronowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Patrz także punkt 4.4.

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Doustne podawanie bisfosfonianów może powodować miejscowe podrażnienie błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego. Z powodu możliwości działania drażniącego i potencjalnego pogorszenia choroby podstawowej, produkt leczniczy Kefort powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z czynną chorobą górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. przełyk Barreta, dysfagia, inne choroby przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, dwunastnicy lub owrzodzenie).
U pacjentów otrzymujących doustne leczenie bisfosfonianami zgłaszano działania niepożądane takie jak zapalenie błony śluzowej przełyku, owrzodzenie przełyku i nadżerki przełyku, w niektórych przypadkach ciężkie, wymagające hospitalizacji, rzadko z krwawieniem lub z następowym zwężeniem przełyku lub perforacją. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dotyczących przełyku było większe u pacjentów, którzy nie stosowali się do instrukcji przyjmowania leku i (lub) którzy kontynuowali przyjmowanie doustnych bisfosfonianów po pojawieniu się objawów wskazujących na podrażnienie przełyku. Pacjenci powinni przywiązywać szczególną uwagę do przestrzegania instrukcji przyjmowania leku (patrz punkt 4.2).
Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na jakiekolwiek dolegliwości i objawy mogące dotyczyć przełyku i poinstruować pacjentów, by przerwali stosowanie produktu Kefort i zgłosili się w celu uzyskania pomocy medycznej, jeśli rozwinie się dysfagia, biegunka, ból zamostkowy lub wystąpi zgaga czy tez jej nasilenie.

Podczas gdy w klinicznych badaniach kontrolowanych nie obserwowano większego ryzyka, po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano wystąpienia owrzodzenia żołądka i przełyku po stosowaniu doustnych bisfosfonianów.

Stosowanie zarówno niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jak i bisfosfonianów wiąże się z podrażnieniem przewodu pokarmowego, dlatego w przypadku jednoczesnego podawania tych leków należy zachować ostrożność.

Hipokalcemia
Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kefort należy koniecznie wyrównać istniejący niedobór wapnia. Inne zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego również powinny być skutecznie leczone. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Zaburzenie czynności nerek
Ze względu na ograniczoną ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania preparatu Kefort u chorych z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Martwica kości żuchwy
Donoszono o przypadkach martwicy żuchwy, na ogól związanych z ekstrakcją zęba i(lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie) u pacjentów z rakiem poddawanych leczeniu schematami z pierwotnym zastosowaniem podawanych dożylnie bisfosfonianów. Wielu z tych pacjentów otrzymywało także chemioterapię oraz kortykosteroidy. Donoszono także o przypadkach martwicy żuchwy u pacjentów z osteoporozą otrzymujących doustne bisfosfoniany.

Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami u chorych, u których występują równocześnie czynniki ryzyka (np. rak, chemioterapia, radioterapia, kortykosteroidy, nieprawidłowa higiena jamy ustnej), należy rozważyć wykonanie badania stomatologicznego oraz zastosowanie właściwej profilaktyki stomatologicznej.

W tej grupie chorych, jeśli to możliwe, należy unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych w trakcie leczenia. U chorych, u których dojdzie do martwicy żuchwy w trakcie leczenia bisfosfonianami, chirurgiczne zabiegi stomatologiczne mogą nasilić to powikłanie. W przypadku chorych wymagających zabiegów dentystycznych, brak jest danych sugerujących, czy zakończenie leczenia bisfosfonianami zmniejsza ryzyko wystąpienia martwicy żuchwy. Postępowanie z każdym pacjentem powinno być oparte na podstawie klinicznej oceny przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego, w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka.

Nietolerancja galaktozy
Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami lecvzniczymi i inne rodzaje interakcji

Biodostępność kwasu ibandronowego po podaniu doustnym jest zmniejszona w obecności pożywienia. Z badań na zwierzętach wynika, że na wchłanianie leku mogą mieć wpływ zwłaszcza produkty zawierające wapń i inne wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo), w tym mleko. Z tego względu przed przyjęciem produktu Kefort pacjenci powinni być na czczo (nie jeść co najmniej przez 6 godzin) i powstrzymać się od jedzenia przez 1 godzinę po przyjęciu produktu (patrz punkt 4.2).

Preparaty uzupełniające wapń, leki zobojętniające sok żołądkowy i niektóre inne doustne produkty lecznicze zawierające wielowartościowe kationy (takie jak glin, magnez, żelazo) mogą mieć wpływ na wchłanianie produktu Kefort . Z tego powodu w czasie co najmniej 6 godzin przed i 1 godziny po przyjęciu produktu Kefort nie powinno się przyjmować żadnych doustnych produktów leczniczych. Interakcje metaboliczne uważa się za mało prawdopodobne, ponieważ kwas ibandronowy nie wpływa hamująco na większość wątrobowych izoenzymów P-450 u ludzi; wykazano również, że nie indukuje

wątrobowego układu cytochromu P-450 u szczurów. Ponadto, wiązanie przez białka osocza (określone *in vitro* przy terapeutycznych stężeniach leku) wynosi 85 % - 87 % i dlatego istnieje niewielka możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi. Kwas ibandronowy wydalany jest wyłącznie przez nerki i nie ulega jakiejkolwiek biotransformacji. Wydaje się, że droga wydalania leku nie obejmuje żadnego ze znanych kwasowych lub zasadowych układów transportowych, biorących udział w eliminacji innych substancji czynnych.

W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego u chorych przyjmujących jednocześnie aspirynę lub leki z grupy NLPZ była podobna u chorych przyjmujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę i 150 mg raz na miesiąc po roku i po dwóch latach.

W grupie ponad 1500 chorych włączonych do badania BM 16549 porównującego miesięczny i dobowy sposób dawkowania kwasu ibandronowego, 14 % i 18 % chorych przyjmowało leki z grupy antagonistów receptora H2 lub inhibitory pompy protonowej, odpowiednio po roku i po dwóch latach. U tych chorych częstość zdarzeń niepożądanych związanych z górnym odcinkiem przewodu pokarmowego była podobna zarówno u chorych leczonych kwasem ibandronowym 150 mg raz na miesiąc jak i u chorych leczonych kwasem ibandronowym 2,5 mg raz na dobę.

W grupach zdrowych ochotników płci męskiej i kobiet po menopauzie stwierdzono, ze dożylne podanie ranitydyny powodowało zwiększenie biodostępności kwasu ibandronowego o około 20 %, prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego. Ponieważ jednak działanie to mieści się w przyjętych granicach prawidłowej zmienności dostępności biologicznej kwasu ibandronowego, nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu Kefort stosowanego z antagonistami receptora H2 lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi pH w żołądku.

Badania dotyczące interakcji farmakokinetycznych u kobiet po menopauzie wykazały brak potencjalnych interakcji z tamoksyfenem lub hormonalną terapią zastępczą (estrogenami).

Nie obserwowano interakcji podczas jednoczesnego stosowania melfalanu/prednizolonu u chorych ze szpiczakiem mnogim.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Nie ma odpowiednich danych, dotyczących stosowania kwasu ibandronowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produkt Kefort nie powinien być stosowany w czasie ciąży.

Laktacja
Nie wiadomo, czy kwas ibandronowy wydzielany jest z ludzkim mlekiem. Podczas badań na szczurach w okresie laktacji wykazano obecność małych stężeń kwasu ibandronowego w mleku po dożylnym podaniu produktu.
Produkt Kefort nie powinien być stosowany w okresie laktacji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo doustnego stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę oceniano w grupie 1251 pacjentów leczonych w ramach czterech badań klinicznych, kontrolowanych placebo; z czego ogromną większość stanowili pacjenci biorący udział w podstawowym 3 letnim badaniu oceniającym ryzyko złamań (MF4411). Ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę był podobny do placebo we wszystkich powyższych badaniach.
W dwuletnim badaniu przeprowadzonym u kobiet po menopauzie z osteoporozą (BM 16549) ogólny profil bezpieczeństwa kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc i kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę był podobny. Stosunek chorych, którzy doświadczyli działania niepożądanego, tzn. zdarzenia niepożądanego z możliwym lub prawdopodobnym związkiem z badanym leczeniem, wynosił 22,7 % i 25,0 % dla kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc odpowiednio po roku i po dwóch latach. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Większość przypadków nie prowadziła do przerwania leczenia.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból stawów.

Zdarzenia niepożądane uznane przez badaczy jako przyczynowo związane z przyjmowaniem produktu Kefort zostały wymienione poniżej z zastosowaniem Klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (>1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100) rzadko (≥1/10000 do <1/1000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.
Tabela 1. Działania niepożądane występujące u kobiet po menopauzie otrzymujących produkt Kefort 150 mg co miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg na dobę w badaniach fazy III BM16549 i MF4411.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka, refluks żołądkowo-przełykowy, niestrawność, biegunka, ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej przełyku w tym owrzodzenia i zwężenia oraz zaburzenia połykania, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej dwunastnicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-stawowy, kurcze mięśni, sztywność mięśni szkieletowych
	Niezbyt często	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zespół grypopodobny*
	Niezbyt często	Zmęczenie

MedDRA wersja 12.0

* Przemijające objawy grypopodobne były zgłaszane u chorych stosujących kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc, typowo związane z pierwszą dawką. Objawy takie zwykle miały krótki okres trwania, nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, i ustępowały w czasie kontynuowania leczenia bez konieczności zastosowania

zaradczych środków medycznych. Do objawów grypopodobnych zaliczano zdarzenia niepożądane zgłaszane jako reakcje ostrej fazy lub objawy, takie jak bóle mięśni, bole stawów, gorączka, dreszcze, zmęczenie, nudności, utrata apetytu lub bóle kości.

Pacjenci z chorobą żołądkowo-jelitową w wywiadzie z uwzględnieniem pacjentów z wrzodem trawiennym, u których nie było krwawienia lub hospitalizacji w ostatnim czasie i pacjenci z objawami niestrawności lub refluksu, leczeni farmakologicznie byli włączeni do badania w schemacie dawkowania raz na miesiąc. U tych pacjentów nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego dla schematu dawkowania 150 mg raz na miesiąc i schematu dawkowania 2,5 mg raz na dobę.

Wyniki badań laboratoryjnych
W pilotażowym, trzyletnim badaniu z zastosowaniem kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę (MF4411) nie stwierdzono różnic w porównaniu z placebo, dotyczących wyników badań laboratoryjnych, które wskazywałyby na dysfunkcję wątroby lub nerek, nieprawidłowości układu krwiotwórczego, hipokalcemię lub hipofosfatemię. Podobnie nie wykazano różnic pomiędzy grupami w badaniu BM16549 po roku i po dwóch latach.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu:
Donoszono o przypadkach martwicy kości żuchwy u chorych leczonych bisfosfonianami. Większość z tych doniesień dotyczy pacjentów z rakiem, lecz o takich przypadkach donoszono także u chorych leczonych z powodu osteoporozy. Wystąpienie martwicy żuchwy jest na ogół związane z ekstrakcją zęba i (lub) z miejscowym zakażeniem (z zapaleniem kości i szpiku kostnego włącznie). Zdiagnozowany rak, stosowanie chemioterapii, radioterapii, kortykosteroidow, nieprawidłowa higiena jamy ustnej są także wymieniane jako czynniki ryzyka (patrz: punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania produktu Kefort . Jednak, na podstawie wiedzy o związkach z tej grupy, możemy oczekiwać, że przedawkowanie doustnej postaci leku może spowodować działania niepożądane ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (takie jak zaburzenia żołądkowe, dyspepsje, zapalenie przełyku, zapalenie albo owrzodzenie żołądka) lub hipokalcemię. W celu związania produktu Kefort powinno się podać mleko lub preparaty zobojętniające sok żołądkowy, zaś wszelkie działania niepożądane należy leczyć objawowo. Ze względu na ryzyko podrażnienia przełyku nie należy prowokować wymiotów, a pacjent powinien utrzymywać całkowicie wyprostowaną pozycję ciała.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Bisfosfoniany, kod ATC: M05B A06
Mechanizm działania
Kwas ibandronowy jest silnie działającym bisfosfonianem, należącym do grupy bisfosfonianów zawierających azot; lek działa wybiórczo na tkankę kostną selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy.

Działanie farmakodynamiczne
Działanie farmakodynamiczne kwasu ibandronowego polega na hamowaniu procesu resorpcji kości. W badaniach *in vivo* kwas ibandronowy zapobiega destrukcji kości wywoływanej doświadczalnie poprzez zahamowanie czynności gonad, retinoidy, nowotwory czy wyciągi z tkanek nowotworowych. U młodych szczurów (w okresie szybkiego wzrostu) hamowana jest również endogenna resorpcja

kości, co powoduje zwiększenie prawidłowej masy kostnej w porównaniu do zwierząt, którym nie podawano leku.
Doświadczenia na modelu zwierzęcym potwierdzają, ze kwas ibandronowy jest silnie działającym inhibitorem aktywności osteoklastów. W badaniach przeprowadzonych na szczurach w okresie wzrostu nie stwierdzono żadnych cech zaburzenia mineralizacji, nawet po stosowaniu dawek 5000 razy większych, niż wymagane w leczeniu osteoporozy.
Długotrwałe podawanie leku u szczurów, psów i małp zarówno codzienne, jak w sposób przerywany (z przedłużonym okresem bez przyjmowania leku) wiązało się z tworzeniem kości o prawidłowej jakości i utrzymanej, lub zwiększonej odporności mechanicznej nawet wówczas, gdy stosowano dawki toksyczne. U ludzi skuteczność kwasu ibandronowego przyjmowanego w schemacie dawkowania zarówno codziennie jak i w sposób przerywany z okresem bez przyjmowania leku trwającym 9-10 tygodni była potwierdzona w badaniu klinicznym (MF4411), w którym kwas ibandronowy wykazał skuteczność w zapobieganiu złamaniom.

W doświadczeniach na modelu zwierzęcym kwas ibandronowy powodował zmiany biochemiczne, wskazujące na zależne od dawki hamowanie resorpcji kostnej, obejmujące zmniejszenie wydalania w moczu biochemicznych wskaźników degradacji kolagenu kostnego (takich jak deoksypirydynolina, N-końcowe usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX)).

W badaniu biorównoważności I fazy, przeprowadzonym u 72 kobiet po menopauzie, które otrzymały doustnie w sumie cztery dawki leku po 150 mg w odstępach 28 dniowych, obniżenie stężenia CTX w surowicy po przyjęciu pierwszej dawki obserwowano juz po 24 godzinach od podania leku (średnie zmniejszenie 28%), przy średnim maksymalnym zmniejszeniu stężenia (69 %) stwierdzanym 6 dni później. Po zażyciu trzeciej i czwartej dawki, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia CTX po 6 dniach wynosiło 74 % i uległo zmniejszeniu do średniej wartości 56 % odnotowanej 28 dni po czwartej dawce. Po zaprzestaniu dalszego podawania leku następuje utrata zdolności zmniejszania stężenia markerów resorpcji kości.

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

Kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density - BMD)
W dwuletnim wieloośrodkowym badaniu metodą podwójnie ślepej próby (BM16549) u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą (wyjściowa wartość T-score poniżej -2.5 SD w badaniu BMD kręgosłupa lędźwiowego), kwas ibandronowy w dawce 150 mg przyjmowanej raz na miesiąc okazał się co najmniej równie skuteczny, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę pod względem przyrostu gęstości mineralnej kości (BMD). Potwierdziła to zarówno pierwotna analiza skuteczności przeprowadzona po roku, jak i ostateczna analiza punktu końcowego po dwóch latach (Tabela 2).

Tabela 2: Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, w całym polu kości udowej (ang. total hip), szyjki kości udowej i krętarza po roku (pierwotna analiza) oraz po dwóch latach leczenia (grupa zgodna z protokołem badania *ang. Per-protocol Population)* w badaniu BM 16549.

	Dane po roku z badania BM 16549		Dane po dwóch latach z badania BM 16549	
Średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej % [95 % CI]	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=318)	kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (N=320)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę (N=294)	kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc (N=291)
BMD kręgosłupa lędźwiowego 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]
BMD w całym polu kości udowej	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2,8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
BMD szyjki kości udowej	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
BMD krętarza	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

Co więcej, w analizie prospektywnej po roku (p=0,002) oraz po dwóch latach (p<0,001) wykazano przewagę kwasu ibandronowego w dawce 150 mg raz na miesiąc nad dawką 2,5 mg kwasu ibandronowego raz na dobę dotyczącą zwiększenia BMD kręgosłupa lędźwiowego.
Po roku (pierwotna analiza) u 91,3 % pacjentów (p=0,005) otrzymujących 150 mg kwasu ibandronowego raz na miesiąc stwierdzono wartość BMD kręgosłupa lędźwiowego wyższą lub równą wartości wyjściowej (pacjenci reagujący na terapie), w porównaniu z 84,0 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach, 93,5 % (p=0,004) oraz 86,4 % spośród pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapię.

W odniesieniu do wartości BMD w całym polu kości udowej (ang. total hip), u 90 % (p<0,001) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 76,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę stwierdzono wartość BMD w całym polu kości udowej (ang. total hip) wyższą lub równą wartości wyjściowej po roku leczenia. Po dwóch latach, u 93,4 % (p<0,001) pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 78,4 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę uzyskano wartość BMD w całym polu kości udowej wyższą lub równą wartości wyjściowej. Przy przyjęciu ostrzejszych kryteriów, uwzględniających BMD zarówno kręgosłupa lędźwiowego, jak i BMD w całym polu kości udowej, 83,9 % (p<0,001) oraz 65,7 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy w dawce odpowiednio 150 mg raz na miesiąc lub kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę zareagowało na terapie po roku leczenia. Po dwóch latach 87,1 % (p<0,001) oraz 70,5 % pacjentów spełniło ten warunek w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.

Biochemiczne markery obrotu kostnego.
Klinicznie znaczące zmniejszenie stężenia CTX w surowicy obserwowano w każdym z zaplanowanych pomiarów w trakcie trwania badania, tzn. po 3, 6, 12 oraz 24 miesiącach. Po roku (pierwotna analiza) średnia względna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła -76 % dla dawki kwasu ibandronowego 150 mg raz na miesiąc oraz -67 % dla dawki kwasu ibandronowego 2,5 mg raz na dobę. Po dwóch latach średnia względna zmiana wynosiła -68 % oraz -62 %, odpowiednio w grupie otrzymującej dawkę 150 mg raz na miesiąc oraz 2,5 mg raz na dobę.
Po roku, u 83,5 % pacjentów (p=0,006) otrzymujących kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc oraz u 73,9 % pacjentów otrzymujących kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę potwierdzono reakcję na leczenie (definiowana jako zmniejszenie ≥50 % od wartości wyjściowej). Po dwóch latach 78,7 % (p=0,002) oraz 65,6 % pacjentów zareagowało na leczenie, w grupach otrzymujących odpowiednio dawkę 150 mg raz na miesiąc i 2,5 mg raz na dobę.

W oparciu o wyniki badania BM16549 można przypuszczać, że kwas ibandronowy w dawce 150 mg raz na miesiąc będzie co najmniej tak samo skuteczny w prewencji występowania złamań, jak kwas ibandronowy w dawce 2,5 mg raz na dobę.

Kwas ibandronowy 2,5 mg raz na dobę

W trzyletnim, pilotażowym badaniu dotyczącym złamań, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (MF4411), wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych, stwierdzanych radiometrycznie, morfometrycznie i klinicznie złamań kręgów (tabela 4). W badaniu tym oceniano kwas ibandronowy w doustnej dawce 2,5 mg raz na dobę i nowy schemat dawkowania 20 mg w sposób przerywany. Kwas ibandronowy był przyjmowany na 60 minut przed pierwszym posiłkiem lub napojem w danym dniu (przestrzegając przerwy miedzy podaniem leku a posiłkiem). Do badania włączono kobiety w wieku od 55. do 80. roku życia, będące co najmniej 5 lat po menopauzie, u których BMD odcinka lędźwiowo-krzyżowego w co najmniej jednym kręgu lędźwiowym [L1-L4] była o 2 do 5 SD mniejsza od średniej przed menopauzą (ang. *T-score)* i u których stwierdzano od jednego do czterech złamań kręgów. Wszystkie pacjentki otrzymywały 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę. Skuteczność leczenia oceniono u 2928 chorych.
Wykazano, ze stosowanie kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg raz na dobę powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości nowych złamań kręgów. W czasie trzech lat trwania badania leczenie zmniejszyło występowanie nowych złamań rozpoznawanych radiograficznie o 62 % (p=0,0001). Po dwóch latach obserwowano zmniejszenie ryzyka względnego o 61 % (p=0,0006). Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy po roku leczenia (p=0,056). Działanie zapobiegające złamaniom utrzymywało się w czasie trwania badania; nie stwierdzono żadnych oznak zmniejszania się tego działania z upływem czasu.
Częstość występowania jawnych klinicznie złamań kręgów również zmniejszyła się istotnie o 49 % (p=0,011). Silny wpływ leczenia na występowanie złamań kręgów odzwierciedlało również istotne statystycznie zmniejszenie utraty wzrostu, w porównaniu z placebo (p<0,0001).

Tabela 3: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (%, 95 % CI)

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

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

Tabela 4: Wyniki trzyletniego badania dotyczącego złamań MF4411 (%, 95 % CI) u chorych z początkowym wynikiem BMD w odcinku lędźwiowym (ang. *BMD T-score)* mniejszym niż -2,5

	Placebo (N=587)	kwas ibandronowy 2,5 mg raz

		na dobę (N=575)
Zmniejszenie ryzyka względnego Nowe złamania kręgów stwierdzane morfometrycznie		59 % (34,5; 74,3)
Występowanie nowych złamań kręgów stwierdzanych morfometrycznie	12,54 % (9,53; 15,55)	5.36 % (3,31; 7,41)
Zmniejszenie ryzyka względnego jawnych klinicznie złamań kręgów		50 % (9,49; 71,91)
Występowanie jawnych klinicznie złamań kręgów	6,97 % (4,67; 9,27)	3,57 % (1,89; 5,24)
BMD - średnia zmiana wobec wartości początkowych w kręgosłupie lędźwiowym w 3. roku	1,13 % (0,6; 1,7)	7,01 % (6,5; 7,6)
BMD - średnia zmiana wobec wartości początkowych w całym polu kości udowej w 3. roku	-0,70 % (-1,1; -0,2)	3,59 % (3,1; 4,1)

W ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu MF4411 nie zaobserwowano redukcji złamań pozakręgowych, jednak ibandronian podawany w dawce codziennej wykazał skuteczność w subpopulacji wysokiego ryzyka (wartość BMD szyjki kości udowej T-score < -3,0), gdzie zaobserwowano redukcje ryzyka złamań pozakręgowych o 69%.

Stosowanie dawki 2,5 mg raz na dobę spowodowało stopniowe zwiększanie się BMD w kręgach i innych częściach układu kostnego.

Po trzech latach leczenia wartość BMD w kręgosłupie lędźwiowym zwiększyła się o 5,3 % w porównaniu z grupa placebo i o 6,5 % w stosunku do wartości początkowych. W porównaniu z wartościami początkowymi BMD zwiększyła się o 2,8 % w szyjce kości udowej, o 3,4 % w całym polu kości udowej i o 5,5 % w krętarzu.
Badanie biochemicznych wskaźników obrotu metabolicznego kości (takich jak CTX w moczu czy osteokalcyna w surowicy) wykazało oczekiwane zmniejszanie do wartości sprzed menopauzy z osiągnięciem maksimum hamowania w okresie 3-6 miesięcy.
Wcześnie, bo już po miesiącu od rozpoczęcia stosowania kwasu ibandronowego w dawce 2,5 mg, stwierdzono znamienne klinicznie zmniejszenie aktywności biochemicznych wskaźników resorpcji kości o 50 %.
Przerwanie leczenia powoduje powrót do patologicznych wartości sprzed leczenia, typowych dla zwiększonej resorpcji kostnej związanej z osteoporozą po menopauzie. Badania histologiczne preparatów biopsji kości po dwóch i po trzech latach leczenia kobiet po menopauzie wykazały prawidłowa jakość kości i brak cech zaburzeń mineralizacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie
Wchłanianie kwasu ibandronowego w górnym odcinku przewodu pokarmowego po podaniu doustnym jest szybkie i stężenie leku w osoczu zwiększa się w sposób proporcjonalny do dawki, jeśli nie przekracza ona 50 mg podanych doustnie, powyżej tej dawki wzrost stężenia jest większy, niż proporcjonalny w stosunku do dawki. Największe stężenie leku w surowicy osiągnięto w czasie od 0,5 do 2 godzin (mediana - 1 godzina) po podaniu na czczo; całkowita biodostępność wynosiła około 0,6%. Wchłanianie jest zmniejszone w przypadku, gdy lek podawany jest razem z posiłkami lub napojami (innymi, niż zwykła woda). Jeśli kwas ibandronowy przyjmowany jest podczas standardowego śniadania, to wówczas, w porównaniu z przyjęciem leku na czczo, biodostępność zmniejszona jest do około 90 %. W przypadku, gdy kwas ibandronowy przyjmowany jest na czczo, na 60 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, nie stwierdza się istotnego zmniejszenia biodostępności leku. Zarówno biodostępność, jak i przyrost BMD są mniejsze w przypadku przyjmowania posiłków lub napojów w czasie krótszym, niż 60 minut po przyjęciu kwasu ibandronowego.

Dystrybucja
Po pierwszym podaniu ogólnoustrojowym, kwas ibandronowy ulega szybkiemu wiązaniu przez kości lub jest wydalany do moczu. Pozorna, końcowa objętość dystrybucji leku u ludzi wynosi co najmniej 90 l i odsetek krążącej dawki leku, który dociera do tkanki kostnej szacowany jest na 40-50 %. Lek wiąże się z białkami osocza w 85 % - 87 % (ocena na podstawie badan *in vitro* przy stężeniach terapeutycznych) i z tego powodu ryzyko wzajemnych interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu wypierania, jest małe.

Metabolizm
Brak dowodów, że kwas ibandronowy jest metabolizowany u zwierząt i ludzi.
Wydalanie
Wchłonięta frakcja kwasu ibandronowego jest usuwana z układu krążenia poprzez wbudowanie do tkanki kostnej (szacunkowo 40-50 % u kobiet po menopauzie), zaś pozostała cześć jest w stanie nie zmienionym wydalana przez nerki. Kwas ibandronowy, który nie został wchłonięty, jest wydalany w stanie niezmienionym z kałem.

Zakres obserwowanych pozornych wartości okresów półtrwania jest szeroki, pozorny końcowy okres półtrwania mieści sie z reguły w przedziale od 10 do 72 godzin. Ze względu na to, że obliczane wartości są w dużej mierze funkcją czasu trwania badania, stosowanej dawki, a także czułości próbki, prawdopodobnie prawdziwy końcowy okres półtrwania jest znacznie dłuższy, podobnie jak w przypadku innych bisfosfonianów. Wczesne wartości stężenia w osoczu szybko osiągają 10 % wartości szczytowych w przeciągu odpowiednio 3 oraz 8 godzin po podaniu dożylnym i doustnym. Całkowity klirens kwasu ibandronowego jest mały; średnie wartości mieszczą się w zakresie 84-160 ml/min. Klirens nerkowy (około 60 ml/min u zdrowych kobiet po menopauzie) wynosi 50-60 % klirensu całkowitego i jest zależny od klirensu kreatyniny. Uważa się, ze różnica pomiędzy pozornym klirensem całkowitym i nerkowym związana jest z wychwytem leku w układzie kostnym.

<u>Farmakokinetyka w wybranych sytuacjach klinicznych</u>

Płeć
Biodostępność i farmakokinetyka kwasu ibandronowego jest podobna u mężczyzn i kobiet.
Rasa
Nie ma dowodów jakiejkolwiek, klinicznie istotnej różnicy dotyczącej reakcji na kwas ibandronowy u ludności rasy azjatyckiej i kaukaskiej. Dane dotyczące pacjentów rasy czarnej są bardzo ograniczone.

Chorzy z niewydolnością nerek
Klirens nerkowy kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością nerek rożnego stopnia jest związany w sposób liniowy z klirensem kreatyniny.
U chorych z łagodna i umiarkowana niewydolnością nerek (klirens kreatyniny równy lub większy niż 30 ml/min) nie ma konieczności zmiany dawkowania, jak wykazano w badaniu BM16549, w którym u większości pacjentów stwierdzono niewydolność nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), które otrzymywały doustnie 10 mg kwasu ibandronowego przez 21 dni, stężenie leku w surowicy było 2 - 3-krotnie większe, niż u osób z prawidłową czynnością nerek, zaś całkowity klirens kwasu ibandronowego wynosił 44 ml/min. Po dożylnym podaniu 0,5 mg kwasu ibandronowego klirens całkowity, nerkowy i pozanerkowy u chorych z ciężką niewydolnością nerek zmniejszał się odpowiednio o 67 %, 77 % i 50 %, jednak nie stwierdzono zmniejszenia tolerancji leku związanej ze zwiększeniem ekspozycji na lek. Ze względu na ograniczona ilość danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Kefort u chorych z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4). Farmakokinetyka kwasu ibandronowego nie była oceniana u osób w schyłkowym okresie chorób nerek, leczonych inaczej niż hemodializa. U tych chorych, farmakokinetyka kwasu ibandronowego pozostaje nieznana, lek nie powinien być więc stosowany.

Chorzy z niewydolnością wątroby
Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby. Wątroba nie odgrywa istotnej roli w eliminacji leku, który nie jest metabolizowany, ale jest wydalany przez nerki oraz ulega wychwytowi przez tkankę kostna. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania kwasu ibandronowego u chorych z niewydolnością wątroby.

Osoby w podeszłym wieku
Podczas analiz wieloczynnikowych wiek nie był niezależnym czynnikiem w badaniach dotyczących jakichkolwiek parametrów farmakokinetycznych. Czynnik wieku należy brać po uwagę jedynie w kontekście postępującego z wiekiem pogarszania się czynności nerek (patrz punkt dotyczący niewydolności nerek).

Dzieci i młodzież
Brak danych, dotyczących stosowania produktu Kefort w tych grupach wiekowych.

5.3 **Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

Toksyczny wpływ na reprodukcja
U szczurów i królików, którym podawano kwas ibandronowy doustnie, nie stwierdzono żadnych dowodów bezpośredniego działania toksycznego na płód czy działania teratogennego. Nie stwierdzono działań niepożądanych u potomstwa F1 szczurów po stosowaniu dawek co najmniej 35-krotnie większych, niż u ludzi. Działania niepożądane kwasu ibandronowego w badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcje były podobne, jak w całej klasie bisfosfonianów. Dotyczyły one zmniejszenia liczby miejsc zagnieżdżenia, utrudnienia naturalnego porodu (dystocja) i zwiększenia liczby odmienności trzewnych (zespól nerka- miednica- moczowód) i nieprawidłowości zębów u pokolenia F1 szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kefort - tabletki powlekane 150 mg dostarczane są w blistrach (Aluminium/Aluminium) zawierających 1 lub 3 tabletki, w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratorios Liconsa, SA
Gran Via Carlos II, 98, 7 °
08028 Barcelona
Hiszpania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO