

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Licobondrat 150 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ibandronhapet (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.

Licobondrat 150 mg võetakse hommikul tühja kõhuga (vahemalt 6 tundi söömata) ja üks tund enne päeva 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 Licobondrat 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 igapäevatoidus on kaltsiumi- ja/või D-vitamiini sisaldus ebapiisav, peab patsient kasutama lisapreparaate (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

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

Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata Licobondrat 150 mg kasutada, kui kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lastel ei ole Licobondrat 150 mg kasutamine asjakohane ning Licobondrat 150 mg kasutamist lastel ei ole uuritud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid neelatakse alla tervelt koos klaasitäie puhta veega (180...240 ml). Ravimi võtmise ajal peab patsient seisma või sirgelt istuma. Pärast Licobondrat 150 mg võtmist ei tohi patsient 1 tunni jooksul pikali heita.

Licobondrat 150 mg tohib võtta ainult puhta joogiveega. Palun pange tähele, et osad mineraalveed võivad olla suure kaltsiumisisaldusega ja neid ei tohi seetõttu kasutada.

Patsient ei tohi tabletti närida ega imeda, kuna see võib põhjustada haavandite teket suu ja neelu piirkonnas.

4.3 Vastunäidustused

- Söögitoru väärendid, mis aeglustavad söögitoru tühjenemist, nagu striktuur või akalaasia.
- Võimetus püsti seista või sirgelt istuda vähemalt 60 minutit.
- Hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).
- Ülitundlikkus ibandroonhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Vt ka lõik 4.4.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti häired

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 Licobondrat 150 mg manustamisel seedetrakti ülemise osa ägedate haigustega patsientidele (nt teadaolev Barretti söögitoru, düsfaagia, teised söögitoru haigused, gastriit, duodeniit või haavandid).

Suukaudsete bisfosfonaatidega ravi saavatel patsientidel on kõrvaltoimetena kirjeldatud ösofagiiti, söögitoru haavandeid ja erosioone, mis mõningatel juhtudel on olnud rasked ja vajanud hospitaliseerimist, harva koos verejooksuga või selle tagajärjel tekkinud söögitoru striktuuri või perforatsiooniga. Söögitoru raskete 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 annustamisjuhiste 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 Licobondrat 150 mg 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, milledest mõned on olnud rasked ja komplikatsioonidega.

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

Hüpokaltseemia

Enne Licobondrat 150 mg 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.

Neerukahjustus

Kuna vastavad kliinilised kogemused on vähesed, ei soovitata Licobondrat 150 mg kasutada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min (vt lõik 5.2).

Lõualuu osteonekroos

Eelkõige intravenoosselt manustatavaid bisfosfonaate sisaldavaid raviskeeme saavatel vähihaigetel on kirjeldatud lõualuu osteonekroosi, mis on üldjuhul seotud hambaekstraktsiooni ja/või paikse infektsiooniga (sh osteomüeliit). Paljud neist patsientidest said ka kemoteraapiat ja kortikosteroide. Lõualuu osteonekroosi on kirjeldatud ka suukaudseid bisfosfonaate saavatel osteoporoosiga patsientidel.

Kaasnevate riskifaktoritega (nt vähk, kemoteraapia, kiiritusravi, kortikosteroidide kasutamine, halb suuõõne hügieen) patsientidel tuleb enne bisfosfonaatidega ravi alustamist teostada suuõõne ja hammaste uuring koos vajaliku preventiivse raviga.

Ravi ajal peavad need patsiendid võimalusel hoiduma invasiivsetest hambaraviprotseduuridest. Patsientidel, kellel tekib bisfosfonaatravi ajal lõualuu osteonekroos, võivad kirurgilised hambaraviprotseduurid seisundit halvendada. Hambaraviprotseduure vajavate patsientide kohta puuduvad andmed, mis näitaksid, kas bisfosfonaatravi lõpetamine vähendab lõualuu osteonekroosi riski. Iga patsiendi raviplaani peab põhinema raviarsti kliinilisel hinnangul, mis arvestab individuaalset kasu ja riski suhet.

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.

Galaktoosi talumatus

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Toiduga koos võtmisel ibandroonhappe suukaudne biosaadavus üldiselt väheneb. Eelkõige kaltsiumi ja teisi multivalentseid katioone (nagu näiteks alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad tooted, sh piim, omavad tõenäoliselt mõju Licobondrat 150 mg imendumisele, mida kinnitavad ka loomkatsed. Seetõttu ei tohi patsiendid Licobondrat 150 mg võtmisele eelnenuid ööl süüa (vähemalt 6 tundi) ja kõht peab pärast Licobondrat 150 mg võtmist jääma üheks tunniks tühjaks (vt lõik 4.2).

Kaltsiumipreparaadid, antatsiidid ja mõned multivalentseid katioone (nagu näiteks alumiinium, magneesium, raud) sisaldavad peroraalsed ravimpreparaadid omavad tõenäoliselt mõju Licobondrat 150 mg tablettide imendumisele. Seetõttu ei tohi vähemalt kuus tundi enne ja 1 tund pärast Licobondrat 150 mg võtmist teisi ravimeid võtta.

Metaboolsete koostoitete teke ei ole tõenäoline, kuna ibandroonhape ei pärsi peamisi inimese maksas olevaid P450 isoensüüme ega indutseeri P450 süsteemi rottidel. Plasmavalkudega seondub 85%...87% toimeainest (saadud *in vivo* ravimi terapeutiliste kontsentratsioonide juures) ja seetõttu on väike võimalus koostoitete tekkeks seoses seondumiskohtadelt välja tõrjumisega. Ibandroonhape eritub ainult renaalse ekskretsiooni teel ega läbi biotransformatsiooni. Tõenäoliselt ei kuulu sekretoorsete radade alla happelised või aluselised transpordisüsteemid, mis osalevad teiste toimeainete ekskretsioonis.

Osteoporoosiga postmenopausis naistel läbiviidud kaheaastases uuringus (BM 16549) oli seedetrakti ülaosa kõrvaltoimete esinemissagedus pärast esimest ja teist aastat aspiriini või MSPVA'de samaaegsel kasutamisel sarnane patsientidel, kes said ibandroonhapet annuses 2,5 mg ööpäevas või 150 mg üks kord kuus.

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 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 Licobondrat 150 mg manustatakse koos H₂-antagonistide või teiste mao pH väärtust suurendavate ravimitega.

Farmakokineetiliste koostoitete uuringud menopausijärgses eas naistega on näidanud, et koostoimeid tamoksifeeni või hormoonasendusraviga (östrogeen) ei esine.

Melfalaani/prednisolooni samaaegsel manustamisel hulgimüeloomiga patsientidele ei ole koostoimeid täheldatud.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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. Licobondrat 150 mg ei tohi kasutada raseduse ajal.

Imetamine

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

Licobondrat 150 mg ei tohi kasutada imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

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 (MF 4411). Kõigis nendes uuringutes oli ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas üldine ohutusprofiil sarnane platseeboga.

Osteoporoosiga postmenopausis naistel läbiviidud kaheaastases uuringus (BM 16549) oli ibandroonhappe 150 mg üks kord kuus ja ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas kasutamisel üldine ohutus

sarnane. Üldine patsientide protsent, kellel tekkis ravimi kõrvaltoime, oli pärast esimest ja pärast teist aastat vastavalt 22,7% ja 25,0% ibandronhappe 150 mg üks kord kuus kasutamise korral. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge või keskmise raskusega. Enamikel juhtudel ei olnud vaja ravi lõpetada.

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime oli liigesvalu.

Järgnevalt on organsüsteemi klasside järgi loetletud kõrvaltoimed, mis olid uurijate hinnangul põhjuslikult seotud Licobondrat 150 mg-ga.

Esinemissagedused on määratletud kui sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis tekkisid postmenopausis naistel, kes said Licobondrat 150 mg üks kord kuus või ibandronhapet 2,5 mg ööpäevas III faasi uuringutes BM16549 ja MF4411.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkusreaktsioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus
Seedetrakti häired	Sage	Ösofagiit, gastriit, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia, kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Ösofagiit, kaasa arvatud söögitoru haavandid või striktuurid ja düsfaagia, oksendamine, kõhupuhitus
	Harv	Duodeniit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Harv	Angioödeem, näo turse, urtikaaria
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Sage	Liigesvalu, lihasvalu, lihas-skeleti valu, lihaskrambid, lihas-skeleti jäikus
	Aeg-ajalt	Seljavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Gripitaoline haigus*
	Aeg-ajalt	Väsimus
Kõrva ja labürindi kahjustused	Väga harv	Väliskuulmekanali osteonekroos (bisfosfonaatide klassiefekt)

* Mõõduvaid gripilaadseid sümptomeid on kirjeldatud ibandronhappe 150 mg üks kord kuus kasutamisel, tüüpiliselt pärast esimese annuse manustamist. Need sümptomid olid üldjuhul lühiajalised, kerge või keskmise raskusega ning taandusid ravi jätkamisel ilma abinõusid rakendamata. Gripilaadne haigus hõlmab nähtusid, mida kirjeldati kui ägeda faasi reaktsiooni või sümptomeid, nagu lihasvalu, liigesvalu, palavik, külmavärinad, väsimus, iiveldus, isutus või luuvalu.

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.

Laboriuuringute tulemused

Ibandronhappe 2,5 mg ööpäevas keskses 3-aastases uuringus (MF 4411) ei leitud platseeboga võrdlemisel erinevusi laborianalüüsides, mis viitavad maksa- või neerufunktsiooni häiretele, vereloomesüsteemi kahjustumisele, hüpokaltseemiale või hüpofosfateemiale. Sarnaselt ei täheldatud pärast esimest ja teist aastat uuringus BM 16549 erinevusi gruppide vahel.

Turuletulekujärgsed kogemused

Bisfosfonaatidega ravitud patsientidel on kirjeldatud lõualuu osteonekroosi. Enamikke juhtusid täheldati vähihaigetel, kuid neid on kirjeldatud ka osteoporoosi ravi saavatel patsientidel. Lõualuu osteonekroos on üldjuhul seotud hambaekstraktsiooni ja/või paikse infektsiooniga (sh osteomüeliit). Vähi diagnoos, kemoterapia, kiiritusravi, kortikosteroidide kasutamine ja halb suuõõne hügieen on samuti riskifaktoriteks (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

Licobondrat 150 mg üleannustamise ravi kohta spetsiifiline informatsioon puudub.

Selle ravimklassi kohta saadaolevatele andmetele tuginedes võib Licobondrat 150 mg suukaudne üleannustamine põhjustada seedetrakti ülaosa häireid (nagu näiteks maoärritus, düspepsia, ösofagiit, gastriit, seedetrakti haavandid) või hüpokaltseemiat. Licobondrat 150 mg 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 grupp: 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 pärsvivad 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 pärstitakse ka luukoe endogeenset resorptsiooni, mis viib normaalse luukoe massi suurenemisele võrreldes ravimit mittesaanud loomadega.

Loomkatsetes kinnitavad, et ibandroonhape on väga tugev osteoklastide aktiivsuse pärssija. Kasvueas 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 deoksüpüridinoliin 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 kehamaasiindeks, et kindlaks teha naise, kellel on suurenenud risk osteoporootiliste murdude tekkeks.

Ibandroonhape 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 ibandroonhappe 150 mg üks kord kuus kasutamine on vähemalt sama efektiivne LMT suurendamisel kui ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas kasutamine. 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.

Keskmised relatiivsed muutused algväärtusest % -des [95% CI]	Ühe aasta andmed uuringus BM 16549		Kahe aasta andmed uuringus BM 16549	
	Ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas (N=318)	Ibandroonhape 150 mg üks kord kuus (N=320)	Ibandroonhape 2,5 mg ööpäevas (N=294)	Ibandroonhape 150 mg üks kord kuus (N=291)
Lülisamm 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 $p<0,001$, ibandroonhappe 150 mg üks kord kuus kasutamise eelis ibandroonhappe 2,5 mg üks kord ööpäevas kasutamise ees lülisamba LMT suurendamisel.

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

Esimesel aastal oli kogu puusaluu LMT suurenenud üle normaalväärtuse või saanud sellega võrdseks 90% ($p<0,001$) ibandroonhapet 150 mg üks kord kuus saanud patsientidest ja 76,7% ibandroonhapet 2,5 mg ööpäevas saanutest. Teisel aastal oli kogu puusaluu LMT suurenenud üle normaalväärtuse või saanud sellega võrdseks 93,4% ($p<0,001$) ibandroonhapet 150 mg üks kord kuus saanutest ja 78,4% ibandroonhapet 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% ($p<0,001$) ibandroonhapet 150 mg üks kord kuus saanutest ja 65,7% ibandroonhapet 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% ibandroonhappe 150 mg üks kord kuus kasutamise korral ja -67% ibandroonhappe 2,5 mg ööpäevas kasutamise korral. Kahe aasta pärast oli keskmine relatiivne muutus ibandroonhappe 150 mg üks kord kuus kasutamise korral -68% ja 2,5 mg ööpäevas kasutamise korral -62%.

Esimesel aastal identifitseeriti responderitena 83,5% ($p=0,006$) ibandroonhapet 150 mg üks kord kuus saanutest ja 73,9% ibandroonhapet 2,5 mg ööpäevas saanutest (defineerituna kui $\geq 50\%$ 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 ibandroonhappe annus 150 mg üks kord kuus on luumurdude vältimisel vähemalt sama efektiivne kui ibandroonhappe annus 2,5 mg ööpäevas.

Ibandroonhappe 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 4). 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 kehapiikkuse vähenemine võrreldes platseeboga ($p<0,0001$).

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

	Platseebo (N=974)	Ibandroonhappe 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 MF 4411 osalenud patsiendikogumis ei täheldatud lülisambaväliste murdude vähenemist, kuid igapäevane ibandroonhappe 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 ibandroonhappe 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 biopaatide analüüsi tulemusena oli luukude normaalse kvaliteediga ja puudusid viited mineralisatsiooni häiretele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ibandroonhappe peamised farmakoloogilised toimed luukoosse 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. puhas vesi) ravimi imendumine väheneb. Ravimi võtmisel tavalise hommikusöögi ajal väheneb 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

Parast algset süsteemset imendumist seondub ibandroonhape kiiresti luukoesse või väljutatakse uriiniga. Inimestel on terminaalne jaotusruumala vähemalt 90 l ja luukoesse jõudva annuse kogus arvutuslikult 40...50% tsirkuleerivast annusest. Valkudega seondub inimeste vereplasmas ligikaudu 85...87% toimeainest (kindlaks tehtud *in vitro* terapeutiliste kontsentratsioonide juures) ja seega ei ole ravimite vaheline koostoime seoses seondumiskohalt tõrjumisega tõenäoline.

Metabolism

Puuduvad tõestusmaterjalid ibandroonhappe metaboliseerumise kohta inimeste või loomade organismis.

Eritumine

Imendunud ibandroonhappe fraktsioon elimineeritakse vereringest luukoesse 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 ja 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 luukoesse.

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 (CL_{cr}).

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (CL_{cr} >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 (CL_{cr} < 30 ml/min) patsientidele suu kaudu 10 mg ööpäevas ibandroonhappe manustamisel 21 päeva olid plasmakontsentratsioonid 2...3 korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Ibandroonhappe kogukliirens langes raske neerukahjustusega patsientidel 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 Licobondrat'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

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

Eakad

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

Lapsed

Puuduvad andmed Licobondrat 150 mg 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.

Reproduktsioonitoksilisus

Ibandroonhappe suu kaudu manustamisel rottidele ja küülikutele ei täheldatud otsest kahjulikku toimet lootele ega väärengute teket. Inimestele mõeldud kontsentratsioonidest vähemalt 35 korda kõrgemate puhul ei täheldatud rottide F₁ põlvkonnas kahjulikku toimet arengule. Ibandroonhappega teostatud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes rottidel ei erinenud ilmnenud kõrvaltoimed ravimklassile (bisfosfonaadid) tüüpilistest kõrvaltoimetest. Siia alla kuuluvad implantatsioonikohtade vähenemine, poegimise loomuliku kulu mõjutamine (düstookia), vistseraalsete arenguhäirete sagenemine (neeru-vaagna-ureeteri sündroom) ja hambumuse väärengud rottide F₁ põlvkonnas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid

Tableti kate

Hüdroksüpropüültselluloos
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

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios Licons, S.A.
Gran Via Carlos III, 98, 7
08028 Barcelona
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER

722010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.06.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2016