

ბონვივა, გარსით დაფარული ტაბლეტი 150 მგ

(ალი რაიფი)

მოკლე ანოტაცია:

1/ სამკურნალო პროდუქტის დასახელება:

ბონვივა 150 მგ, გარსით დაფარული ტაბლეტი

2/ ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა:

აქტიური ნივთიერება:

გარსით დაფარული ერთი ტაბლეტი შეიცავს 150 მგ იბანდრონის მჟავას, რაც ექვივალენტურია 168,75 მგ იბანდრონის მჟავას მონონატრიუმის მარილის მონოჰიდრატისა.

დამხმარე ნივთიერება:

შეიცავს 162,75 მგ ლაქტოზას მონოჰიდრატს (ძროხის რძიდან) (იხილეთ თავი 6.1)

3/ ფარმაცევტული ფორმა:

გარსით დაფარული ტაბლეტი

მოთეთერო ფერის, მოგრძო ფორმის, ერთი მხრიდან „BNVA” და მეორე მხრიდან „150„ ამოტვიფრული წარწერით

4/ კლინიკური მახასიათებლები:

4.1 თერაპიული ჩვენებები

პრეპარატი ბონვივა ნაჩვენებია პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ, მოტეხილობის მაღალი რისკის მქონე ქალებში, ოსტეოპოროზის მკურნალობისთვის (იხილეთ თავი 5.1)

ნაჩვენებია, რომ ამცირებს ხერხემლის მოტეხილობის რისკს, მისი ეფექტურობა ბარძაყის კისრის მოტეხილობებისთვის დადგენილი არ არის.

4.2 დოზირება და მიღების წესი:

დოზირება /მიღების სიხშირე და ხანგრძლივობა

რეკომენდებული დოზაა თვეში ერთხელ 150 მგ გარსით დაფარული ტაბლეტის მიღება, სასურველია, ყოველ შემდეგ თვეში პრაპარატის მიღება მოხდეს ერთსა და იმავე რიცხვში.

ბონვივას მიღება ხდება პირველ კვებამდე (სულ მცირე 6 საათის უჭმელობა) ან პირველი სითხის მიღებამდე (იგულისხმება სასმელი წყლის გარდა სხვა სითხე) ან რაიმე პერორალური წამლის მიღებამდე (კალციუმის პრეპარატების ჩათვლით) 1 საათით ადრე.

რომელიმე ერთი დოზის გამოტოვების შემთხვევაში, პაციენტმა უნდა მიიღოს ერთი ბონვივას 150 მგ ტაბლეტი დილით, მას შემდეგ რაც დაადგენს, რომ ტაბლეტის მიღება გამორჩა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ შემდეგი დაგეგმილი დოზა არ არის მომდევნო 7 დღის განმავლობაში დასალევი.

ამის შემდეგი დოზის მიღება გაგრძელდება იმავე თარიღში, რომელი თარიღიც განსაზღვრული იყო თავიდან.

ხოლო, თუ შემდეგი დაგეგმილი დოზა არის მომდევნო 7 დღის განმავლობაში დასალევი, პაციენტი დაელოდება ამ თარიღს და ასევე გააგრძლებს, უკვე დადგენილ თარიღში შემდეგი დოზების მიღებას.

პაციენტმა არ უნდა მიიღოს აღნიშნული პრეპარატის ორი ტაბლეტი ერთი კვირის განმავლობაში.

თუ აღნიშნული დოზის მიღება არ არის საკმარისი, პაციენტებს დამატებითი, მხარდამჭერი პრეპარატის სახით ენიშნებათ კალციუმი და/ან ვიტამინი D (იხილეთ თავები 4.4 და 4.5).

ოსტეოპოროზის მკურნალობისას ბიფოსფონატის მიღების ოპტიმალური ხანგრძლივობა არ არის განსაზღვრული. 5 წელზე მეტი ხნის განმავლობაში პრეპარატის გამოყენების შემდეგ, პრეპარატ ბონვივათი მკურნალობის საჭიროება დგინდება ყველა პაციენტისათვის ინდივიდუალურად, ამ პრეპარატის პოტენციური რისკებისა და სარგებლის შეფასების შემდეგ.

პრეპარატის მიღების წესი:

პრეპარატის მიღება ხდება პერორალური გზით.

*წამლის მიღებისას პაციენტი უნდა იჯდეს ან უნდა იდგეს ფეხზე, ტაბლეტს უნდა დააყოლოს 1 ჭიქა წყალი (180-დან 240 მლ-მდე). კალციუმის მაღალი კონცენტრაციის მქონე წყალი არ უნდა იქნას გამოყენებული. ვინაიდან არსებობს ეჭვი, რომ ონკანის წყალში არის კალციუმის მაღალი შემცველობა, სასურველია პაციენტმა მიიღოს დაბალი მინერალური შემცველობის წყალი, იგულისხმება ბოთლში ჩამოსხმული წყალი.

* პრეპარატ ბონვივას მიღების შემდეგ, ერთი საათის განმავლობაში პაციენტი არ უნდა დაწვეს, ანუ არ უნდა მიიღოს ჰორიზონტალური მდგომარეობა.

*პრეპარატი ბონვივა მიიღება მხოლოდ სასმელ წყალთან ერთად

*ოროფარინგეალური წყლულის რისკის არსებობის გამო, პაციენტებმა არ უნდა დაღეჭონ ან არ უნდა დაწუწნონ ტაბლეტი.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციფიკური პაციენტებისათვის:

თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის დროს, როდესაც კრეატინის კლერენსი შეადგენს (KLkr) ნაკლებს ვიდრე 30 მლ/წთ-ში, შეზღუდული კლინიკური გამოცდილების გამო პრეპარატ ბონვივას მიღება არ არის რეკომენდებული (იხილეთ თავები 4.4 და 4.5), ხოლო პაციენტებში, რომლებშიც კრეატინის კლერენსი შეადგენს (KLkr) 30 მლ/წთ-ში ან მეტს, ანუ მსუბუქი და საშუალო ფორმის თირკმლის უკმარისობის დროს, პრეპარატის დოზის კორექტირება არ არის საჭირო.

ღვიძლის უკმარისობა:

ღვიძლის უკმარისობის დროს დოზის კორექტირება საჭირო არ არის (იხილეთ თავი 5.2).

პედიატრიული პაციენტები:

18 წლამდე ასაკის მოზარდებში პრეპარატი ბონვივა არ გამოიყენება და შესაბამისად, ამ პოპულაციაში პრეპარატის მოქმედება არ არის შესწავლილი (იხილეთ თავი 5.1 და 5.2).

გერიატრიული (> 65 წლის ზევით) პაციენტები:

ასაკოვანი პაციენტებისათვის დოზის კორექტირება საჭირო არ არის.

4.3 უკუჩვენებები:

*პრეპარატს გააჩნია უკუჩვენება იბანდრონის მჟავას, ან/და 6.1 თავში განსაზღვრული რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ მგრძნობელობის შემთხვევაში.

*ჰიპოკალცემიის შემთხვევაში

*საყლაპავის ანომალიების დროს, რომლებიც აფერხებენ საყლაპავის დაცლას, როგორიცაა საყლაპავის სტრიქტურა (საყლაპავის შევიწროვება) ან აქალაზია.

*უკუჩვენებაა იმ პაციენტებში, რომლებიც ვერ ახერხებენ წამლის მიღებიდან სულ მცირე 60 წუთის განმავლობაში იდგნენ ფეხზე ან დასხდნენ სწორად, ტანის ვერტიკალურ მდგომარეობაში.

4.4. გამოყენების სპეციალური რეკომენდაციები და გაფრთხილებები:

ჰიპოკალცემია

პრეპარატ ბონვივას დანიშვნამდე არსებული ჰიპოკალციემია უნდა გამოსწორდეს. სხვა ძვლოვანი და მინერალური მეტაბოლიზმის დარღვევებისათვის, ასევე ეფექტური მკურნალობა უნდა დაინიშნოს. მნიშვნელოვანია, პაციენტებს დამატებითი, მხარდამჭერი პრეპარატის სახით დაენიშნოთ კალციუმი და/ან ვიტამინი D.

კუჭ-ნაწლავის გაღიზიანება

პერორალური გზით ბისფოსფონატის შემცველი პრეპარატის მიღებამ, შეიძლება გამოიწვიოს კუჭ-ნაწლავის ზედა ლორწოვანი გარსის ადგილობრივი გაღიზიანება. ამ ეფექტებმა შეიძლება გამოიწვიონ გამაღიზიანებელი ფაქტორის წარმოქმნა და ძირითადი დაავადების გაუარესება, ამიტომ პრეპარატი ბონვივა სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ აქტიურ ფაზაში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პრობლემები (ე.წ ბარეტის საყლაპავი, დისფაგია, საყლაპავის სხვა დაავადებები, გასტრიტი, დუოდენიტი ან წყლული).

იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პერორალურად ბისფოსფონატებს, ზოგიერთ შემთხვევაში დაფიქსირდა მძიმე სახის, იშვიათად სისხლდენით ან საყლაპავის შემდგომი

სტრიქტურით ან რღვევით, გვერდითი მოვლენები ეზოფაგიტის, საყლაპავი მილის წყლულებისა და საყლაპავის ეროზიის სახით. მძიმე ეზოფაგუსის გვერდითი მოვლენები ფიქსირდება იმ პაციენტებში, რომლებიც არ იცავენ დოზირების ინსტრუქციას და/ან საყლაპავი მილის გაღიზიანების სიმპტომების გამოვლენის შემდეგაც აგრძელებენ პრეპარატის მიღებას. ამიტომ, პაციენტებმა ზედმიწევნით უნდა დაიცვან დოზირების ინსტრუქციები და განსაკუთრებული ყურადღება მიაქციონ ინსტრუქციის გაფრთხილებებს (იხილეთ თავი 4.2).

ექიმებმა სიფრთხილე და ყურადღება უნდა გამოიჩინონ ეზოფაგუსის შესაძლებელი გვერდით მოვლენებისა და მისი გამოვლენის სიმპტომების მიმართ, ასევე, გააფრთხილონ პაციენტები დისფაგიის, ოდინოფაგიის, რეტროსტერნალური ტკივილის ან ახალი ან გაუარესებული გულძმარვის შემთხვევაში შეწყვიტონ პრეპარატ ბონვივათი მკურნალობა და სამედიცინო დახმარება მიიღონ გვერდითი მოვლენების აღმოსაფხვრელად.

მიუხედავად იმისა, რომ კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში არ დაფიქსირებულა გაზრდილი რისკი, პოსტმარკეტინგულ კვლევებში პერორალური ბისფოსფონატების გამოყენებისას დაფიქსირდა კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლული, ზოგიერთი მათგანი სერიოზული გართულებებით.

იმის გამო, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებისა და ბისფოსფონატების მიღება დაკავშირებულია კუჭ-ნაწლავის დარღვევებთან, სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული პრეპარატ ბონვივასთან კომბინირებული თერაპიის დროს.

ყბის ოსტეონეკროზი

პრეპარატ ბონვივას პოსტმარკეტინგულ კვლევებში იშვიათ შემთხვევებში დაფიქსირდა ყბის ოსტეონეკროზი (იხილეთ თავი 4.8).

თერაპიის დაწყება ან თერაპიის კურსი უნდა გადაიდოს იმ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ პირის ღრუში რბილი ქსოვილების ღია დაზიანება.

პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ თანმხლები რისკ-ფაქტორები, ბონვივას მკურნალობამდე რეკომენდებულია პრევენციული სტომატოლოგიური მკურნალობა და ინდივიდუალური სარგებელი-რისკის შეფასება სტომატოლოგიურ გამოკვლევასთან ერთად.

ყბის ოსტეონეკროზის წარმოქმნის რისკის შეფასებისას გათვალისწინებულ უნდა იქნას ქვემოთ ჩამოთვლილი რისკ ფაქტორები:

*სამკურნალო პროდუქტის შესაძლებლობა, რომელიც აფერხებს ძვლის რეზორბციას (უფრო მაღალი ეფექტურობის მქონე ნაერთების მაღალი რისკი), პრეპარატის მიღების გზა (უფრო მაღალი რისკი პარენტერალურად მიღებისას) და ძვლის რეზორბციული თერაპიის კუმულაციური დოზა.

* სიმსივნური დაავადება, თანმხლები დაავადებები (მაგ.:ანემია, კოაგულოპათიები, ინფექციები), სიგარეტის მოწევა.

*კომბინირებული თერაპია: კორტიკოსტეროიდები, ქიმიოთერაპია, ანგიოგენეზის ინჰიბიტორები, თავისა და კისრის რადიოთერაპია.

*პირის ღრუს არასაკმარისი ჰიგიენა, პაროდონტის დაავადება, მჭიდრო პროთეზები, სტომატოლოგიური დაავადებების ისტორია, ინვაზიური სტომატოლოგიური პროცედურები, როგორიცაა კბილის ამოღება.

ყველა პაციენტი უნდა იქნას ინფორმირებული იმის შესახებ, რომ პრეპარატ ბონვივა-თი მკურნალობის დროს ზედმიწევნით უნდა იქნას დაცული პირის ღრუს ჰიგიენა, ჩატარდეს რუტინული სტომატოლოგიური გამოკვლევა, ტკივილის ან შესივების მსგავსი სიმპტომების წარმოქმნის ან შეუხორცებელი იარების გაჩენის შემთხვევაში , ან კიდევ, ანთებითი პროცესის წარმოქნისას, სასწრაფოდ უნდა ეცნობოს ექიმს. მკურნალობის დროს ინვაზიური სტომატოლოგიური პროცედურები უნდა ჩატარდეს მხოლოდ დეტალური შეფასების შემდეგ და პრეპარატ ბონვივას მიღებიდან გარკვეული დროის გასვლის შემდეგ.

ყბის ოსტეონეკროზის გაჩენის რისკის მქონე პაციენტებისათვის მკურნალობის გეგმა უნდა განისაზღვროს მკურნალი ექიმისა და ქირურგ-სტომატოლოგის ერთობლივი კონსულტაციის შედეგად. პრობლემის აღმოფხვრამდე და, თუ შესაძლებელია, რისკ-ფაქტორების სრულ გაქრობამდე, დროებით უნდა შეწყდეს პრეპარატ ბონვივა-თი მკურნალობის კურსი.

ყურის არხის ოსტეონეკროზი

ძირითადად, ხანგრძლივი მკურნალობის პირობებში ბიფოსფონატის გამოყენების შემდეგ ფიქსირდება ყურის არხის ოსტეონეკროზის შემთხვევები. ამ სახის ოსტეონეკროზის შესაძლებელ ლოკალურ რისკ ფაქტორებში შედის სტეროდული პრეპარატების გამოყენება, ქიმიოთერაპია და/ან ინფექციები. ქრონიკული ყურის ინფექციების ჩათვლით, პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ბიფოსფონატს და აქვთ გამოხატული ყურის სიმპტომები, ყურის არხის ოსტეონეკროზის წარმოქმნის შესაძლებლობა მაღალია.

ბარძაყის ატიპიური მოტეხილობები

პაციენტებში, რომლებიც გადიოდნენ ოსტეოპოროზის ხანგრძლივ მკურნალობას ბიფოსფონატის პრეპარატებით, დაფიქსირდა სუბტროქანტერული და დიაფიზური ბარძაყის ძვლის მოტეხილობები. ეს განივი ან მოკლე ირიბი მოტეხილობები შეიძლება გაჩნდეს ბარძაყის ძვლის გაყოლებაზე, თითქმის ნებისმიერ ადგილას, მცირე ტროქანტერის ქვემოდან სუპრაკონდილარამდე. ის ვითარდება ტრავმის გარეშე ან მინიმალური ტრავმით და ზოგიერთ პაციენტს აღენიშნება ბარძაყის ან საზარდულის ტკივილი, ხშირად სტრესული მოტეხილობების ვიზუალიზაციის მახასიათებლების გამო, კვირეებით ან თვეებით ადრე ბარძაყის სრულ მოტეხილობამდე. ეს მოტეხილობები, როგორც წესი ორმხრივია; ამიტომ, კონტრალატერალური ბარძაყის ძვალი უნდა შემოწმდეს პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ ბისფოსფონატებით და აქვთ ბარძაყის დიაფიზის მოტეხილობები. ასევე დაფიქსირდა ამ მოტეხილობების შეხორცების შენელება. იმ პაციენტებში, რომელთა მიმართ ჩნდება საფუძვლიანი ეჭვი, რომ აქვთ ბარძაყის ატიპიური მოტეხილობები, ინდივიდუალურად უნდა შეფასდეს რისკები და სარგებელი ბიფოსფონატის პრეპარატებით მკურნალობის შეწყვეტის თაობაზე.

ბიფოსფონატით მკურნალობის დროს, ბარძაყში, მენჯ-ბარძაყის სახსარში ან საზარდულში რაიმე სახის ტკივილის წარმოშობისთანავე, პაციენტმა უნდა შეატყობინოს მკურნალ ექიმს და ნებისმიერი პაციენტი, რომელსაც აღენიშნება ეს სიმპტომები, უნდა შეფასდეს, როგორც ბარძაყის ძვლის არასრული მოტეხილობის მქონე პაციენტი.

მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთ კვლევაში აღნიშნულია, რომ საყლაპავის კიბოს განვითარების რისკი შეიძლება გაიზარდოს პერორალური ბისფოსფონატების გამო, მაგრამ ეს ურთიერთკავშირი საბოლოოდ არ არის დადასტურებული. ამიტომ, ამ პრეპარატების გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ საყლაპავის კიბოს გაზრდილი რისკი, როგორიცაა ბარეტის საყლაპავი ან გასტროეზოფაგური რეფლუქსი.

თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის დროს, როდესაც კრეატინის კლერენსი შეადგენს (KLkr) 30 მლ/წთ-ზე ნაკლებს, პრეპარატ ბონვივას გამოყენებასთან დაკავშირებით კვლევის საკმარისი მონაცემები არ გაგვაჩნია, ამიტომ ამ პაციენტებში პრეპარატ ბონვივას გამოყენება არ არის რეკომდენებული (იხილეთ თავი 5.2).

გალაქტოზას ინტოლერანტობა (შეუთავსებლობა)

პრეპარატ ბონვივას ტაბლეტები შეიცავენ ლაქტაზას. იშვიათი მემკვიდრეობითი პრობლემების მქონე პაციენტებისათვის, რომელიც გამოწვეულია გალაქტოზას ინტოლერანტობით, ლაპ ლაქტაზას დეფიციტით ან გლუკოზა-გალაქტოზას მალაბსორბციით ამ პრეპარატის მიღება არ არის რეკომენდებული.

4.5 სხვა სამკურნალო პრეპარატებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

წამლისა და საკვების ურთიერთქმედება

იბანდრონის მჟავას პერორალური ბიოშეღწევადობა ზოგადად მცირდება საკვების მიღების დროს. განსაკუთრებით კალციუმისა და სხვა მრავალვალენტიანი კათიონების შემცველმა (როგორიცაა ალუმინი, მაგნიუმი, რკინა) პროდუქტებმა, მათ შორის რძემ და საკვებმა, შეიძლება ხელი შეუშალოს ბონვივას შეწოვას, რაც დასტურდება ცხოველებზე ჩატარებული კვლევებით. ამიტომ, პრეპარატი ბონვივა უნდა იქნას მიღებული უზმოზე, მინიმუმ 6 საათის გასვლის შემდეგ წინა საღამოს კვებიდან და საკვების მიღება უნდა გადაიდოს პრეპარატის მიღებიდან 60 წუთით მაინც.

სხვა სამკურნალო პრეპარატებთან ურთიერთქმედება

იბანდრონის მჟავა არ იწვევს ადამიანებში ღვიძლის მთავარი P450 იზოენზიმების ინჰიბირებას და საცდელ ვირთხებში არ უჩვენებია ციტოქრომ P450 სისტემის ინდუქცია, ამიტომ მეტაბოლური ურთიერთქმედება ნაკლებად სავარაუდოა (იხილეთ თავი 5.2). იბანდრონის მჟავა გადის მხოლოდ თირკმლის ექსკრეციას და არ განიცდის ბიოტრანსფორმაციას.

ზოგიერთი პერორალური მედიკამენტი, რომელიც შეიცავს კალციუმის დანამატებს, ანტაციდებს და მრავალვალენტიან კათიონებს.

შესაძლებელია რომ, კალციუმის დანამატები, ანტაციდები და ზოგიერთი პერორალური მედიკამენტი, რომლებიც შეიცავს მულტივალენტურ კათიონებს (როგორიცაა, ალუმინი, მაგნიუმი, რკინა), ზეგავლენას ახდენდეს ბონვივას აბსორბციაზე. ამდენად, პაციენტებმა პრეპარატ ბონვივას მიღებამდე სულ მცირე 6 საათით ადრე და მიღების შემდეგ 1 საათის განმავლობაში არ უნდა მიიღოს სხვა პრეპარატი.

აცეტილსალიცილის მჟავა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები.

აცეტილსალიცილის მჟავის , არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებისა და ბიფოსფონატების მიღების დროს გასტროენტერალური გაღიზიანებების დაფიქსირების გამო, ამ პრეპარატების ერთად მიღების დროს საჭიროა პაციენტის აქტირი ზედამხედველობა (იხილეთ თავი 4.4).

ჰისტამინის (H2) ბლოკერები ან პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორები

BM16549 კვლევაში, რომელიც ადარებდა იბანდრონის მჟავის დღეში ერთხელ და თვეში ერთხელ რეჟიმებს, ჩართული იყო 1500–ზე მეტი პაციენტი, რომელთაგან 14 % და 18%-მა შესაბამისად ერთი და ორი წლის შემდეგ გამოიყენა ჰისტამინის (H2) ბლოკერი ან პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორი. იმ პაციენტებს შორის, ვინც იღებდა პრეპარატ ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ და ბონვივას 2,5 მგ დღეში ერთხელ, ზედა გასტროინტესტინალური გამოვლინებების სიხშირე ერთმანეთის მსგავსი იყო.

ჯანმრთელ მოხალისე მამაკაცებში და პოსტმენოპაუზის პერიოდში მყოფ ქალებში რანიტიდინის ინტრავენურმა შეყვანამ გამოიწვია იბანდრონის მჟავის ბიოშეღწევადობაში 20 % –იანი ზრდა, შესაძლებელია კუჭის მჟავიანობის შემცირების გამო. თუმცა, რადგან იბანდრონის მჟავის ბიოშეღწევადობის მსგავსი ზრდა დასაშვებ საზღვრებში მერყეობს, ბონვივასთან ერთად კომბინირებულად დანიშვნისას H_2-ანტაგონისტებთან ან ისეთ წამლებთან, რომლებიც იწვევენ კუჭის pH–ის მომატებას, დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

4.6 ორსულობა და ლაქტაცია

ზოგადი რეკომენდაციები:

ორსულობის კატეგორია: C

პრეპარატი ბონვივა არ უნდა გამოვიყენოთ ორსულობის დროს, რადგან არ არის დადგენილი ორსულობის პერიოდში მისი უსაფრთხოებისა და ზემოქმედების შედეგები.

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები/შობადობის კონტროლი (კონტრაცეფცია)

პრეპარატი ბონვივა უნდა იქნას გამოყენებული ქალებში, რომელთა პოსტმენოპაუზის სტატუსი მკაფიოდ არის დადგენილი და რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალებში მისი გამოყენება არ უნდა მოხდეს.

ორსულობის პერიოდი

ორსულ ქალებში იბანდრონის მჟავას გამოყენებასთან დაკავშირებით საკმარისი მონაცემები არ არსებობს. ვირთხებზე ჩატარებული ცდების დროს დაფიქსირდა ზოგიერთი რეპროდუქციული ტოქსიკურობა (იხილეთ თავი 5.3). ადამიანებში პოტენციური რისკი დადგენილი არ არის, ანუ უცნობია.

პრეპარატი ბონვივა არ უნდა გამოვიყენოთ ორსულობის დროს.

ლაქტაციის პერიოდი

იბანდრონის მჟავის მოქმედება დედის რძის ხარისხზე არ არის ცნობილი.

მეძუძურ ვირთხებში ჩატარებულ გამოკვლევებში დაფიქსირდა, რომ ინტრავენური შეყვანის შემდეგ რძეში აღმოჩნდა მცირე რაოდენობით იბანდრონის მჟავა.

პრეპარატი ბონვივა არ უნდა გამოვიყენოთ მეძუძურ ქალებში.

რეპროდუქციული უნარი/ ფერტილობა

იბანდრონის მჟავის მოქმედება რეპროდუქციულ უნარზე, ანუ ფერტილობაზე არ არის ცნობილი.

ვირთხებზე ჩატარებულ რეპროდუქციულ კვლევაში დაფიქსირდა, რომ პერორარული გზით პრეპარატის მიღებისას აბანდრონის მჟავამ გამოიწვია ფერტილობის შემცირება. ასევე,

ვირთხებზე ჩატარებულ კვლევაში დაფიქსირდა, რომ ინტრავენური გზით პრეპარატის შეყვანისას აბანდრონის მჟავამ გამოიწვია ფერტილობის შემცირება (იხილეთ თავი 5.3).

4.7 სატრანსპორტო საშუალებების მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე ზეგავლენა

ფარმაკოდინამიკური და ფარმაკოკინეტიკური პროფილისა და არსებული ანგარიშების მიხედვით, სატრანსპორტო საშუალებების მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე პრეპარატ ბონვივას ზეგავლენის შესახებ მონაცემი არა გვაქვს.

4.8 არასასურველი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება

პრეპარატ ბონვივას გვერდითი მოვლენების ყველაზე ხშირი და მძიმე გამოვლინებაა ანაფილაქსიური მოვლენები/შოკი, ატიპიური მენჯ-ბარძაყის მოტეხილობები, ყბის ძვლის ოსტეონეკროზი, გასტროინტესტინალური გაღიზიანება, თვალის ანთება (იხილეთ თავი 4.4 " გვერდითი მოვლენები").

პრეპარატ ბონვივას უსაფრთხოების პროფილი მიღებულია საკონტროლო კლინიკური კვლევებისა და პოსტმარკეტინგული კვლევების შედეგად. კლინიკური კვლევების მიხედვით გვერდითი რეაქციებიდან ყველაზე ხშირია ართრალგია და გრიპის მსგავსი სიმპტომები. ეს სიმპტომები ჩვეულებრივ, პირველი დოზების მიღებასთან არის დაკავშირებული და მოკლევადიანია, მსუბუქი ან საშუალო სიმსუბუქის სიმპტომები მკურნალობის გაგრძელებასთან ერთად თავისთავად გაივლის (იხილეთ თავი „გრიპის მსგავსი სიმპტომები").

ცხრილში მოცემული გვერდითი მოვლენების ჩამონათვალი

ცხრილ #1-ში მოცემული გვერდითი მოვლენები სრულად არის დადგენილი და აღწერილი.

იბანდრონის მჟავას 2,5 მგ უსაფრთხოება შეფასებული იყო 1251 ნამკურნალევ პაციენტში 4 პლაცებოზე კონტროლირებად კლინიკურ კვლევაში. ამ პაციენტთა უმრავლესობა მოდის ძირითადი სამწლიანი მკურნალობის კვლევისგან (MF4411).

პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ოსტეოპოროზის მქონე ქალების ორ წლიან კვლევაში (BM16549), პრეპარატ ბონვივას 150 მგ-იანი დოზის თვეში ერთხელ მიღების დროს და ბონვივას 2,5 მგ-იანი დოზის დღეში ერთხელ მიღებისას, უსაფრთხოების მაჩვენებელი იდენტური იყო. თვეში ერთხელ 150 მგ-იანი ბონვივას პრეპარატით ერთწლიანი და ორწლიანი მკურნალობის შემდეგ, გვერდითი მოვლენების მაჩვენებელი ფიქსირდება პაციენტების %22,7 და %25,0 პროცენტში. შემთხვევების უმეტესობაში მკურნალობის შეწყვეტა საჭირო არ გამხდარა.

გვერდითი მოვლენების სიხშირე შემდეგნაირად განისაზღვრა: ძალიან ხშირი (≥1/10); ხშირი (≥1/100 და <1/10); არც ისე ხშირი (≥1/1000 და <1/100); იშვიათი (≥1/10.000 და <1/1.000); ძალიან იშვიათი (<1/10.000); უცნობია (შეუძლებელია შეფასდეს არსებული მონაცემებით). სიხშირის თითოეულ ჯგუფში გვერდითი რეაქციები წარმოდგენილია ამ გვერდითი მოვლენების სიმძიმის კლებადობით.

ცხრილი 1: პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის მქონე ქალებში გვერდითი მოვლენების ჩამონათვალი, პრეპარატ ბონვივას 150 მგ-იანი დოზის თვეში ერთხელ მიღებისა და 2,5 მგ-იანი დოზის ყოველ დღე მიღების შემთხვევაში, ფაზა III - BM16549 და MF4411 კვლევებისა და პოსტმარკეტინგულ კვლევების მონაცემების საფუძველზე.

სისტემა, ორგანო	ხშირი	არახშირი	იშვიათი	ძალიან იშვიათი
იმუნური სისტემის დაავადებები		ასთმის გამწვავება	მომატებული მგრძნობელობა	ანაფილაქსიური რეაქციები, შოკი *+
ნერვული სისტემის დაავადებები	თავის ტკივილი	თავბრუსხვევა		
თვალის დაავადებები			თვალის ანთება+*	
კუჭ-ნაწლავის დაავადებები	ეზოფაგიტი, გასტრიტი, გასტროეზოფაგური რეფლუქსი, დისპეპსია, დიარეა, აბდომინალური ტკივილი, გულისრევა	ეზოფაგური წყლული, ეზოფაგიტი, ღებინება, შეშუპება	დუოდენიტი	
კანისა და კანქვეშა დაავადებები	ქავილი		ანგიონევროზული შეშუპება, სახის შეშუპება, ჭინჭრის ციება	სტივენ ჯონსონის სინფრომი+, მულტიფორმული ერითემა+, ბულოზური დერმატიტი+
ძვალ-კუნთოვანი, შემაერთებელი ქსოვილისა და ძვლის დაავადებები	ართრალგია, მიალგია, ძვლისა და კუნთების ტკივილი, კუნთების კრუნჩხვა,	ზურგის ტკივილი	ატიპიური სუბტროქანტერული და დიაფიზური ბარძაყის მოტეხილობები	ყბის ძვლის ოსტეონეკროზი* + ყურის არხის ოსტეონეროზი (ბოფოსფონატის ვერდითი მოვლენები)+
ზოგადი დარღვევები	გრიპის მსგავსი დაავადებები*	დაღლილობა		

*უფრო მეტი ინფორმაციის მისაღებად იხილეთ ქვემოთ მოცემული თავები

+ პოსტმარკეტინგული კვლევების შედეგები

გარკვეული გვერდითი რეაქციების აღწერა

კუჭ-ნაწლავის დაავადებები

პაციენტები კუჭ-ნაწლავის დაავადების წინა ისტორიით, მათ შორის პეპტიური წყლულის მქონე პაციენტები ბოლო სისხლდენის ან ჰოსპიტალიზაციის ისტორიის გარეშე და პაციენტები მედიკამენტებით კონტროლირებადი დისპეფსიით და რეფლუქსით, ჩართული იყვნენ მკურნალობის ყოველთვიურ კვლევაში. ამ პაციენტებში, გვერდითი მოვლენების სიხშირეში, კერძოდ, ზედა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, არავითარი განსხვავება არ დაფიქსირებულა თვეში ერთხელ 150 მგ-იანი დოზით მკურნალობისა და დღეში ერთხელ 2,5 მგ-იანი დოზით მკურნალობის რეჟიმების შედარებისას.

გრიპის მსგავსი დაავადება

გრიპის მსგავსი დაავადება მოიცავს მოვლენებს, რომლებიც მოხსენებულია, როგორც მწვავე ფაზის რეაქცია ან სიმპტომები, როგორიცაა კუნთების ტკივილი, სახსრების ტკივილი, მაღალი ტემპერატურა, შემცივნება, დაღლილობა, გულისრევის შეგრძნება, მადის დაკარგვა ან ძვლების ტკივილი.

ყბის ძვლის ოსტეონეკროზი

ყბის ოსტეონეკროზი დაფიქსირდა უპირატესად ონკოლოგიურ პაციენტებში, იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ იმ მედიკამენტებით, რომლებიც ხელს უშლიან ძვლის რეზორბციას, როგორიცაა იბანდრონის მჟავა (იხილეთ თავი 4.4). ყბის ოსტეონეკროზი დაფიქსირდა პოსტმარკეტინგული კვლევების შედეგად.

თვალის ანთება

იბანდრონის მჟავათი მკურნალობის დროს დაფიქსირდა თვალის ანთების ისეთი ფორმები, როგორიცაა უვეიტი, ეპისკლერიტი, სკლერიტი. ზოგიერთ შემთხვევაში ეს მოვლენები არ გაუმჯობესდა, სანამ არ შეწყდა ბიფოსფონატების მიღება.

ანაფილაქსური მოვლენები/ანაფილაქსური შოკი

იმ პაციენტებში, ვისაც უტარდებოდათ მკურნალობა იბანდრონის მჟავას ინტრავენურად შეყვანის გზით, დაუფიქსირდათ ანაფილაქსიური მოვლენები/ანაფილაქსიური შოკი, მათ შორის ლეტალური დასასრულით.

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება

პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება დიდი მნიშვნელობის მატარებელია, რაც თავის მხრივ, წამლის სარგებლის/რისკის მუდმივი მონიტორინგის საშუალებას იძლევა. ნებისმიერი საეჭვო გვერდითი რეაქციის შესახებ ჯანდაცვის პესონალის მიერ უნდა ეცნობოს თურქეთის ფარმაკოლოგიური ზედამხედველობის ცენტრს (TÜFAM-ს). (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; ტელეფონი: 0 800 314 00 08; ფაქსი: 0 312 218 35 99)

4.9 დოზის გადაჭარბება და მისი მკურნალობა

პრეპარატ ბონვივა-თი მკურნალობის დროს დოზის გადაჭარბებასთან დაკავშირებით რაიმე სახის განსაკუთრებული ინფორმაცია არ გაგვაჩნია.

თუმცა, ამ კლასის ნაერთების შესახებ ინფორმაციის საფუძველზე, პერორალურმა დოზის გადაჭარბებამ შეიძლება გამოიწვიოს კუჭ-ნაწლავის გვერდითი რეაქციები (კუჭის აშლილობა, დისპეფსია, ეზოფაგიტი, გასტრიტი ან წყლული). დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში, პაციენტს პრეპარატ ბონვივას შესაბოჭად უნდა მიეცეს რძე ან ანტაციდები. საყლაპავის გაღიზიანების რისკის გამო, თავიდან უნდა ავირიდოთ ღებინება და პაციენტმა უნდა შეინარჩუნოს გამართული პოზა.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: მედიკამენტები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ძვლის სტრუქტურასა და მინერალიზაციაზე, ბისფოსფონატები

ATX კოდი: M05BA06

მოქმედების მექანიზმი:

იბანდრონის მჟავა არის ძლიერი ბისფოსფონატი, რომელიც მიეკუთვნება აზოტის შემცველ ბისფოსფონატების ჯგუფს, ის მოქმედებს შერჩევით ძვლოვან ქსოვილებზე და კონკრეტულად აფერხებს ოსტეოკლასტების მოქმედებას ძვლის ფორმირებაზე უშუალო ზემოქმედების გარეშე. მიუხედავად იმისა, რომ ოსტეოკლასტების აქტივობა მცირდება, ძვლის ფორმირებაზე გავლენას არ ახდენს. ქალებში პოსტმენოპაუზურ პერიოდში, ის აქვეითებს ძვლის ცვლას პრემენოპაუზურ დონემდე, რაც იწვევს ძვლის მასის პროგრესულ ზრდას.

ფარმაკოდინამიკური ზემოქმედება

ძვლის რეზორბციის დათრგუნვა წარმოადგენს იბანდრონის მჟავის ფარმაკოდინამიურ მოქმედებას. In vivo, იბანდრონის მჟავა ხელს უშლის ექსპერიმენტულად გონადების ფუნქციის შეწყვეტით, რეტინოიდებით, სიმსივნეებით ან სიმსივნეების გამონაყოფით გამოწვეულ ძვლის დესტრუქციას. ახალგაზრდა (სწრაფად მზარდ) ვირთხებში, ძვლის ენდოგენური რეზორბცია ასევე დათრგუნულია, რაც არანამკურნალებ ცხოველებთან შედარებით განაპირობებს ნორმალური ძვლის მასის წარმოქმნას.

ცხოველთა მოდელები ადასტურებენ, რომ იბანდრონის მჟავა ოსტეოკლასტების აქტივობის მძლავრი ინჰიბიტორია. მოზარდ ვირთხებში, ოსტეოპოროზის სამკურნალო დოზასთან შედარებით 5.000 ჯერ მაღალი დოზის გამოყენების დროსაც კი არ დადასტურდა ძვლის მინერალიზაციის დარღვევა.

ვირთხებში, ძაღლებში და მაიმუნებში, როგორც დღეში ერთხელ ასევე წყვეტილი (ხანგრძლივი წამლის მიღებისგან თავისუფალი პერიოდებით) ხანგრძლივი დოზირება ასოცირებული იყო ახალი, ნორმალური ხარისხის და/ან გაზრდილი მექანიკური ძალის ძვლის ფორმირებასთან. ეს ეფექტი შეიმჩნეოდა ფარმაკოლოგიურიად განსაზღვრული დოზის გადაჭარბების და ტოქსიკურ საზღვრებში მიღების დროსაც კი. ადამიანებში, იბანდრონის მჟავის მიღების ორივე რეჟიმმა, დღეში ერთხელ და წყვეტილმა, მიღებისგან თავისუფალი პერიოდი 9–10 კვირა, MF4411 კლინიკურ კვლევაში დაადასტურა ორივე მათგანის ეფექტურობა, სადაც ბონვივამ აჩვენა მოტეხილების საწინააღმდეგო მოქმედება.

ცხოველებში დაკვირვებისას იბანდრონის მჟავამ გამოიწვია ბიოქიმიური ცვლილებები, რაც მიუთითებს ძვლის რეზორბციის დოზადამოკიდებულ ინჰიბირებაზე, მათ შორის ძვლის კოლაგენის შარდის ბიოქიმიური მარკერების დათრგუნვაზე (როგორიცაა დეოქსიპირიდინოლინი და ჯვარედინად დაკავშირებული I ტიპის კოლაგენის C- და N-ტელოპეპტიდები).

ფაზა I ბიოექვივალენტობის კვლევა ჩატარდა პოსტმენოპაუზური პერიოდის 72 ქალში, რომლებიც იღებდნენ 150 მგ პერორალურ დოზას 28 დღეში ერთხელ, სულ 4 დოზა. სისხლში CTX ინჰიბიცია პირველი დოზის შემდეგ დაფიქსირდა დოზის მიღებიდან 24 საათში (საშუალო ინჰიბიცია 28%). მაქსიმალური ინჰიბიცია 69 % დაფიქსირებულ იქნა მე–6 დღეზე მესამე და მეოთხე დოზის შემდეგ. საშუალო მაქსიმალური ინჰიბიცია მიღებიდან 6 დღის შემდეგ იყო 74% რომელიც მცირდებოდა 56 %–მდე მეოთხე დოზის მიღებიდან 28 დღის შემდეგ. შემდეგი დოზის მიღების გარეშე, ძვლის რეზორბციის ბიომარკერების სუპრესის უნარი დაიკარგა.

კლინიკური კვლევები

ქალებში ოსტეოპოროზის მოტეხილობების გაზრდილი რისკის დასადგენად, გასათვალისწინებელია დამოუკიდებელი რისკ-ფაქტორები, როგორიცაა დაბალი BMD (ძვლის მინერალური სიმკვრივე), ასაკი, მოტეხილობის წინა ისტორია, მოტეხილობის ოჯახური ისტორია, ძვლის მაღალი მეტაბოლიზმი და სხეულის დაბალი მასის ინდექსი.

ძვლის მინერალური სიმკვრივე (BMD)

პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის (წელის მალების BMD T-რიცხვი ნაკლები -2.5 SD დასაწყისში) მქონე ქალების ორ წლიან, ორმაგად ბრმა, მულტიცენტრულ კვლევაში (BM16549) ძვლის მინერალური სიმკვრივის (BMD–ის) გაზრდის თვალსაზრისით, პრეპარატ ბონვივას 150 მგ-იანი დოზის თვეში ერთხელ მიღების ეფექტურობა ისეთივეა, როგორც ბონვივა 2,5 მგ-იანი დოზის დღეში ერთხელ მიღებისას. ეს დემონსტრირებული იყო როგორც პირველად ანალიზში ერთი წლის თავზე, ასევე საბოლოო ანალიზში 2 წლიანი პერიოდის დასრულებისას (ცხრილი 2).

ცხრილი 2: წელის მალების, მთლიანი ბარძაყის, ბარძაყის ყელის და ტროხანტერის BMD–ის საშუალო ცვლილება საწყისთან შედარებით, ერთ წლიანი (პირველადი ანალიზი) და 2 წლიანი მკურნალობის შემდეგ (Per-Protocol Population) კვლევა BM16549

	ერთი წლის მონაცემები, კვლევა BM16549	ერთი წლის მონაცემები, კვლევა BM16549	ორი წლის მონაცემები, კვლევა BM16549	ორი წლის მონაცემები, კვლევა BM16549
საწყისთან შედარებით საშუალო ცვლილება % [95% CI]	ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=318)	ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ (N=320)	ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=294)	ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ (N=291)
წელის მალები L_2-L_4 BMD	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
მთლიანი ბარძაყი BMD	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
ბარძაყის ყელი BMD	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
ტროხანტერი BMD	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

გარდა ამისა, 3 თვეში ერთხელ პრეპარატ ბონვივას 150 მგ-იანი ინექციის გაკეთებამ აჩვენა უპირატესობა პერორალურად იბანდრონის მჟავას დღიური 2,5 მგ-იანი დოზის მიღებასთან შედარებით, წელის მალების ძვლის მინერალური სიმკვრივის (BMD–ის) გაზრდის თვალსაზრისით, პროსპექტულად დაგეგმილ ანალიზში ერთი წლისთვის $p=0.02$ და ორი წლისთვის $p<0.001$.

ერთი წლის მონაცემებით (პირველადი ანალიზი), პაციენტები 91.3 %–ში ($p=0.005$), რომლებიც იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ იმ პაციენტების 84.0 %–თან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ, **წელის მალების ძვლის მინერალური სიმკვრივე** (BMD) გაიზარდა ან საწყისი მონაცემების ტოლი იყო (BMD მოპასუხეების მონაცემების მიხედვით). ორი წლის მონაცემებით, პაციენტების 93.5 % ($p=0.004$) და 86.4 %, რომლებიც, შესაბამისად, იღებდნენ ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ და ბონვივას 2,5 მგ-იანი ტაბლეტს დღეში ერთხელ, დაექვემდებარენ მკურნალობას.

ერთი წლის მონაცემებით (პირველადი ანალიზი), პაციენტები 90.0 %–ში ($p<0.001$), რომლებიც იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ იმ პაციენტების 76,7 %–თან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ, **მთლიანი ბარძაყის ძვლის მინერალური სიმკვრივე** (BMD) შედარებით მომატებული იყო ან საწყისი მონაცემების ტოლი იყო (BMD მოპასუხეების მონაცემების მიხედვით). ორი წლის მონაცემებით, პაციენტების 93.4 % ($p<0.001$) და 78.4 %, რომლებიც, შესაბამისად, იღებდნენ ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ და ბონვივას 2,5 მგ-იანი ტაბლეტს დღეში ერთხელ, **მთლიანი ბარძაყის ძვლის მინერალური სიმკვრივე** (BMD) შედარებით მომატებული იყო ან საწყისი მონაცემების ტოლი იყო.

უფრო მკაცრი კრიტერიუმის შემოტანისას, რომელიც აერთიანებს **წელის მალების და მთლიანი ბარძაყის ძვლის მინერალური სიმკვრივის შესწავლას,** ერთი წლიანი მონაცემებით, პაციენტების 83.9 % ($p<0.001$) და 65.7 %, რომლებიც შესაბამისად იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ და 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ, დაექვემდებარენ მკურნალობას. ორი წლის მონაცემებით 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ მიმღები პაციენტების %87.1 ($p<0.001$) და 2,5 მგ დღეში ერთხელ მიმღები პაციენტების 70.5% დააკმაყოფილა არსებული კრიტერიუმები.

ძვლის მეტაბოლიზმის ბიოქიმიური მაჩვენებლები

სისხლში კლინიკურად მნიშვნელოვანი შრატის CTX–ის დონის შემცირება დაფიქსირდა დროის ყველა მონაკვეთში, როდესაც მოხდა მისი განსაზღვრა, ანუ თვე 3, 6, 12 და 24. ერთი წლის შემდეგ (პირველადი ანალიზის საფუძველზე) ცვლილების საშუალო მაჩვენებელი საწყისთან შედარებით იყო -76 % 150 მგ ბონვივასთვის თვეში ერთხელ გამოყენების დროს და -67 % 2,5 მგ ბონვივასთვის დღეში ერთხელ გამოყენების დოს. ორი წლის შემდეგ ეს მონაცემები შემდეგია: 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ მიღების შემთხვევაში და 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ მიღების შემთხვევაში საშუალო ცვლილება, შესაბამისად -68 % და -62 % იყო.

ერთი წლის გამავლობაში პაციენტების 83.5 % ($p= 0.006$), რომლებიც იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ და პაცინტების 73.9 %, რომლებიც იღებდნენ 2.5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ, ჩაითვალა, როგორც მკურნალობას დაქვემდებარებული (განისაზღვრა, როგორც ≥50 % შემცირება საწყისთან შედარებით). ხოლო ორი წლის განმავლობაში პაციენტების 78.7 % ($p=0.002$), რომლებიც იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ და პაციენტების 65,6%, რომლებიც იღებდნენ 2.5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ ჩაითვალა, როგორც მკურნალობას დაქვემდებარებული.

BM16549 კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, პრეპარატი ბონვივა 150 მგ დოზით თვეში ერთხელ ისეთივე ეფექტურია მოტეხილებების პრევენციისთვის, როგორც 2.5 მგ ბონვივა დღეში ერთხელ.

იბანდრონის მჟავას დღიური 2,5 მგ დოზა

მოტეხილობისათვის ჩატარებულ კვლევებში, რომელიც იყო სამ წლიანი, რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებოზე კონტროლირებული (MF4411), ნაჩვენები იყო სტატისტიკურად სარწმუნო და კლინიკურად მნიშვნელოვანი ახალი რადიოგრაფიული, მორფომეტრული და კლინიკურად გამოვლენილი ხერხემლის მალების მოტეხილობების შემთხვევების შემცირება. ამ კვლევაში შეფასდა პერორალურად პრეპარატ ბონვივას 2,5 მგ-იანი დოზის დღეში ერთხელ მიღება და საცდელ რეჟიმში 20 მგ-იანი დოზის წყვეტილი მიღება. ბონვივას იღებდნენ დღის პირველი კვების ან სასმელის მიღებამდე 60 წთ–ით ადრე (პრეპარატის მიღების შემდეგ შიმშილის პერიოდი). კვლევაში ჩართული იყო 55 წლიდან 80 წლამდე ასაკის ქალები, რომელთა პოსტმენოპაუზის პერიოდი შეადგენდა მინუმუმ 5 წელს, რომელთა წელის მალების

ძვლის მინერალური სიმკვრივე (BMD) შეადგენდა 2– დან 5-მდე სტანდარტულ გადახრას (SD) იყო საშუალო პრემენოპაუზურზე ქვემოთ (T-ქულა) მინუმ ერთ მალაში [L_1-L_4], და რომლებსაც ჰქონდათ 1 –დან 4–მდე მალის გამოხატული მოტეხილობა. ყველა პაციენტი იღებდა 500 მგ კალციუმს და 400 IU ვიტამინ D-ს დღეში. პრეპარატის ზემოქმედება შესწავლილ იქნა 2928 პაციენტში.

ბონვივამ აჩვენა, სტატისტიკურად სარწმუნო და კლინიკურად მნიშვნელოვანი, ხერხემლის მალების ახალი მოტეხილობების შემთხვევების კლება ორივე ტესტირებული დოზირების რეჟიმის დროს. დღეში 2.5 მგ-იანი რეჟიმის დროს, კვლევის 3 წლიან პერიოდში რადიოგრაფიულად გამოვლენილი მალების ახალი მოტეხილობების შემთხვევები შემცირდა 62 %–ით (p= 0.0001). დაფიქსირდა 61%-ით ფარდობითი რისკის შემცირება ორი წლის შემდეგ (p=0.0006). ერთწლიანი მკურნალობის ბოლოს, სტატისტიკური თვალსაზრისით, საკმაოდ დიდი სხვაობა არ დაფიქსირებულა (p= 0.056). მალების მოტეხილობის დამაბრკოლებელი ეფექტი კვლევის განმავლობაში უცვლელი დარჩა. დროთა განმავლობაში ამ ეფექტის შესუსტების დამადასტურებელი რაიმე ნიშანი არ ყოფილა. კლინიკურად გამოვლენილი მოტეხილობების სიხშირე, ასევე, შემცირდა 49%–ით (p= 0.011). მისი ძლიერი ეფექტი ხერხემლის მოტეხილობებზე გამოვლინდა ხერხემლის სიგრძის დაკარგვის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირებით პლაცებოსთან შედარებით (p< 0.0001).

ცხრილი 3. MF4411 მოტეხილობების სამ წლიანი კვლევის მონაცემები (%, %95 GA)

	პლაცებო (N=974)	**დღიური იბანდრონის მჟავას 2,5 მგ-იანი დოზა (N=977)**
შედარებითი რისკის შემცირება ხერხემლის ახალი მორფომეტრული მოტეხილობები		%62 (40,9; 75,1)
ხერხემლის ახალი მორფომეტრული მოტეხილობების თანაფარდობა	%9,56 (7,5; 11,7)	%4,68 (3,2; 6,2)
ხერხემლის კლინიკური მოტეხილობების შედარებითი რისკის შემცირება		%49 (14,03; 69,49)
ხერხემლის კლინიკური მოტეხილობების თანაფარდობა	%5,33 (3,73; 6,92)	%2,75 (1,61; 3,89)
BMD-3 წლის მონაცემები, ხერხემლის წელის ნაწილში მოტეხილობების საშუალო მაჩვენებლის შესახებ	%1,26 (0,8; 1,7)	%6,54 (6,1; 7,0)
BMD-3 წლის მონაცემები, მთლიანად ბარძაყის ნაწილში მოტეხილობების საშუალო მაჩვენებლის შესახებ	%-0,69 (-1,0; -0,4)	%3,36 (3,0; 3,7)

იბანდრონის მჟავას კლინიკური ეფექტურობა შეფასდა შემდგომი ქვეჯგუფის ანალიზში: ხერხემლის წელის ნაწილის BMD T-ქულით <-2.5 საწყის ეტაპზე. ხერხემლის მოტეხილობის რისკის შემცირება დაფიქსირდა, რომელიც შეესაბამებოდა საერთო პოპულაციაში დაფიქსირებულ მაჩვენებელს.

ცხრილი 4: საწყის ეტაპზე ხერხემლის წელის ნაწილის BMD T-ქულით <-2.5 პაციენტების MF4411 მოტეხილობების სამ წლიანი კვლევის მონაცემები (%, %95 GA)

	პლაცებო (N=587)	**დღიური იბანდრონის მჟავას 2,5 მგ-იანი დოზა (N=575)**

შედარებითი რისკის შემცირება ხერხემლის ახალი მორფომეტრული მოტეხილობები		%59 (34,5; 74,3)
ხერხემლის ახალი მორფომეტრული მოტეხილობების თანაფარდობა	%12,54 (9,53;15,55)	%5,36 (3,31; 7,41)
ხერხემლის კლინიკური მოტეხილობების შედარებითი რისკის შემცირება		%50 (9,49; 71,91)
ხერხემლის კლინიკური მოტეხილობების თანაფარდობა	%6,97 (4,67; 9,27)	%3,57 (1,89; 5,24)
BMD-3 წლის მონაცემები, ხერხემლის წელის ნაწილში მოტეხილობების საშუალო მაჩვენებლის შესახებ	%1,13 (0,6; 1,7)	%7,01 (6,5; 7,6)
BMD-3 წლის მონაცემები, მთლიანად ბარძაყის ნაწილში მოტეხილობების საშუალო მაჩვენებლის შესახებ	%-0,70 (-1,1; -0,2)	%3,59 (3,1; 4,1)

MF4411 კვლევებში ყველა პოპულაციაში, არავერტებერალური მოტეხილობების შემცირება არ შეინიშნებოდა, მაგრამ გამოტოვებულ მაღალი რისკის ქვეჯგუფებში (ბარძაყის კისრის BMD T-მაჩვენებელი < -3.0 SD), რომლებისთვისაც ეფექტური იყო იბანდრონის მჟავას ყოველდღიური დოზა და დაფიქსირდა 69%-ით რისკის შემცირება არავერტებრარულ მოტეხილობებში.

ძვლის მინერალური სიმკვრივის (BMD-ის) პროგრესირებადი მატება აღინიშნა ვერტებრალურ და არავერტებრალურ ნაწილებში დღიური 2.5 მგ დოზით მკურნალობისას.

პლაცებოსთან შედარებით, ხერხემლის ძვლის მინერალური სიმკვრივის (BMD-ის) 3-წლიანი ზრდა იყო 5.3%. საწყის დონესთან შედარებით ეს ზრდა შეადგენს 6.5% პროცენტს. ბარძაყის ძვლის ზრდა საწყისთან შედარებით იყო ბარძაყის სიგრძის 2.8% პრცენტი, მთლიანი ბარძაყის 3.4% და ტროქანტერის 5.5%.

ძვლის ცვლის ბიოქიმიურმა მარკერებმა, (როგორიცაა შარდის CTX და სისხლის ოსტეოკალცინი) პრემენოპაუზური პერიოდის დონემდე დაიწია და მიაღწია მაქსიმალური სუპრესიას 3–6 თვიან პერიოდში. დაფიქსირდა ძვლის ცვლის ბიოქიმიური მარკერების კლინიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება 50%-ით. მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ, პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის გამო ძვლის გაზრდილი რეზორბცია დაუბრუნდა თავის მკურნალობის წინა მაჩვენებელს, რაც არის პათოლოგია.

პოსტმენოპაუზური პერიოდის ქალების ძვლის ბიოფსიის ჰისტოლოგიურმა ანალიზმა 2 და 3 წლის მკურნალობის შემდეგ აჩვენა ძვლის ნორმალური ხარისხი და მინერალიზაციის დარღვევის ნიშნების არ არსებობა.

პედიატრიული პოპულაცია (იხილეთ თავი 4.2 და თავი 5.2).

ბონვივა არ არის შესწავლილი პედიატრიულ პოპულაციაში და, შესაბამისად, არ არსებობს მონაცემები ეფექტურობის ან უსაფრთხოების შესახებ ამ კატეგორიის პაციენტებში.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

ზოგადი მახასიათებლები

იბანდრონის მჟავას ფარმაკოლოგიური ეფექტი პიდაპირ დაკავშირებული არ არის პლაზმაში მის რეალურ კონცენტრაციასთან. ეს დაფიქსირდა ცხოველებში და ადამიანებში ჩატარებულ სხვადასხვა კვლევაში.

აბსორბცია

პერორალური მიღების შემდეგ იბანდრონის მჟავის აბსორბცია სწრაფად ხდებოდა ზედა განსტოინტესტინალურ ტრაქტში. პლაზმაში კონცენტრაცის ზრდა დოზის პროპორციული იყო 50 მგ–მდე, ამ დოზის ზემოთ კონცენტრაციის ზრდა მეტი იყო დოზის პროპორციულ ზრდასთან შედარებით. პლაზმის კონცენტრაცია მაქსიმუმს აღწევდა 0.5 დან 2 საათამდე (საშუალოდ 1 საათი) უჭმელ მდგომარეობაში და აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა დაახლოებით 0,6% იყო. აბსორბციის სისწრაფე იცვლებოდა, როდესაც პრეპარატის მიღება ხდებოდა საკვებთან ან სასმელთან (სასმელი წყლის გარდა) ერთად. იბანდრონის მჟავის ბიოშეღწევადობა დაახლოებით 90 %–ით მცირდებოდა სტანდარტულ საუზმესთან ერთად პრეპარატის მიღების შემთხვევაში, უზმოზე მიღებასთან შედარებით. ბიოშეღწევადობა არ იცვლება მნიშვნელოვნად, როდესაც იბანდრონის მჟავის მიღება ხდება კვებამდე 60 წთ–ით ადრე. როგორც ბიოშეღწევადობა, ასევე BMD–ის მაჩვენებელი მცირდება თუ საკვების ან სასმელის მიღება ხდება ბონვივას მიღებიდან 60 წთ–ზე ნაკლები ინტერვალით.

დისტრიბუცია (განაწილება)

პირველი სისტემური ექსპოზიციის შემდეგ, იბანდრონის მჟავა სწრაფად უკავშირდება ძვლებს ან გამოიყოფა შარდში. ადამიანებში, განაწილების საბოლოო მოცულობა სულ მცირე 90 ლ-ია და დოზის რაოდენობა, რომელიც აღწევს ძვლებს, დაანგარიშდა, როგორც მოცირკულირე დოზის 40–50 %. ადამიანის პლაზმაში პროტეინებთან შეკავშირების მაჩვენებელი დაბალია (თერაპიულ კონცენტრაციებში შეკავშირებულია დაახლოებით 85 %-ია). შესაბამისად სხვა წამლებთან ურთიერთქმების პოტენციალიც ძალიან დაბალია.

მეტაბოლიზმი

ცხოველებში ან ადამიანებში იბანდრონის მჟავის მეტაბოლიზმთან დაკავშირებით რაიმე სახის მონაცემები წარმოდგენილი არ არის.

ელემინაცია (გამოყოფა)

იბანდრონის მჟავას აბსორბირებული ნაწილი ძვლებში შეიწოვება (40–50 %) და დარჩენილი ნაწილი გამოიყოფა უცვლელად თირკმელების საშუალებით. იბანდრონატის არა აბსორბირებული ნაწილი უცვლელი სახით გამოიყოფა განავალთან ერთად.

ნახევარგამოყოფის დიაპაზონი ფართოა და დამოკიდებულია დოზის მიმართ მგძნობელობაზე, თუმცა საბოლოოდ ნახევარგამოყოფის დიაპაზონი 10 საათიდან –72 საათის ფარგლებში მერყეობს. პლაზმის ადრეული დონეები სწრაფად იკლებს პიკური მნიშვნელობის 10%-მდე ინტრავენური ან პერორალური მიღების შესაბამისად 3 და 8 საათის შემდეგ.

იბანდრონის მჟავის მთლიანი კლირენსი დაბალია, საშუალო მონაცემებით 84–160 მლ/წთ საზღვრებში. თირკმლის კლირენსი (დაახლოებით 60 მლ/წთ ჯანმრთელ პოსტმენოპაუზის პერიოდის ქალებში) შეადგენს მთლიანი კლირენსის 50–60 %–ს და დაკავშირებულია კრეატინინის კლირენსთან. მიღებულია, რომ არსებული განსხვავება მთლიან კლირენსსა და თირკმლის კლირენსს შორის გვიჩვენებს ძვლის მიერ მის შეწოვას.

ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

სქესი

იბანდრონის მჟავის ბიოშეღწევადობა და ფარმაკოკინეტიკა ქალებში და მამაკაცებში მსგავსია.

რასა

მტკიცებულება კლინიკურად მნიშვნელოვან ეთნიკურ განსხვავებებზე აზიელებისთვის და კავკასიელებისთვის იბანდრონის მჟავას დისპოზიციაში წარმოდგენილი არ არის. აფრიკული წარმომავლობის პაციენტებზე მონაცემები ამაოდ მწირია.

პაციენტები თირკმლის უკმარისობით

იბანდრონატის მჟავის თირკმლის კლირენსი პაციენტებში თირკმლის უკმარისობის სხვადასხვა ხარისხით უშუალოდაა დაკავშირებული კრეატინინის კლირენსთან (CLcr).

თირკმლის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (CLcr >30 მლ/წთ) უკმარისობის დროს დოზის კორექცია საჭირო არ არის, რაც დაფიქსირდა BM16549 კვლევაში მონაწილე და ამ კატეგორიაში შემავალი პაციენტების უმრავლესობაში.

პაციენტებში თირკმლის მძიმე უკმარისობით (CLcr ≤ 30 მლ/წთ), რომლებიც პერორალურად იღებდნენ იბანადრონის მჟავას 10 მგ-იან დოზას დღეში ერთხელ, 21 დღის განმავლობაში, პლაზმის კონცენტრაცია 2–3 ჯერ იყო მომატებული თირკმლის ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებთან შედარებით (მთლიანი კლირენსი = 129 მლ/წთ). თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში იბანდრონატის მჟავის კლირენსი 44 მლ/წთ–მდე დაქვეითდა. იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჰქონდათ თირკმლის მძიმე უკმარისობა და ღებულობდნენ ინტრავენურად 0.5 მგ-იან დოზას, სრული, თირკმლის და არა თირკმლის კლირენსები, შესაბამისად შემცირდა 67%–ით, 77 %–ით და 50 %– პროცენტებით. თუმცა ექსპოზიციის გაზრდასთან ასოცირებული ამტანობის შემცირება არ დაფიქსირებულა. შეზღუდული კლინიკური გამოცდილების გამო, პრეპარატი ბონვივა არ უნდა დაინიშნოს ბძიმე თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში (იხილეთ თავი 4.2 და 4.4). იბანდრონის მჟავას ფარმაკოკინეტიკური თავისებურებები არ არის შესწავლილი პაციენტებში თირკმლის უკმარისობის ბოლო სტადიით, რომლებიც არ გადიან ჰემოდიალიზს. აქედან გამომდინარე, ამ კატეგორიის პაციენტებში იბანდრონის მჟავა არ გამოიყენება.

პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით (იხილეთ თავი 4.2)

ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში იბანდრონის მჟავის ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები წარმოდგენილი არ არის. ღვიძლს არ აქვს მნიშვნელოვანი როლი იბანდრონის მჟავის კლირენსში, რომელიც არ მეტაბოლიზდება და რომლის გამოყოფაც თირკმლის ექსკრეციის და ძვლების მიერ შეწოვის გზით ხდება. ამრიგად, ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

პედიატრიული პოპულაცია

18 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებში პრეპარატ ბონვივას უსაფრთხოებისა და ზემოქმედების შესახებ მონაცემები არ არის შესწავლილი.

გერიატრიული პოპულაცია (ხანდაზმულები) (იხილეთ თავი 4.2)

მულტივარიანტული ანალიზით, რომელიმე შესაწავლილი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრისთვის ასაკი რაიმე დამოუკიდებელ ფაქტორს არ წარმოადგენს. რადგან თირკმლის

ფუნქცია ასაკთან ერთად ქვეითდება, ესაა ერთადერთი გასათვალისწინებელი ფაქტორი (იხილეთ თავი 5.2).

5.3 მონაცემები პრეკლინიკური უსაფრთხოების შესახებ

ძაღლებში ტოქსიური ეფექტები ისეთი ექსპოზიციის დროს ჩნდება, რომელიც მნიშვნელოვნად აჭარბებს ადამიანის მაქსიმალურ ექსპოზიციას. რაც მიუთითებს, რომ ის კლინიკურ პრაქტიკაში უმნიშვნლოა.

მუტაგენობა და კანცეროგენულობა

კანცეროგენურობის ან გენოტოქსიური პოტენციალის ნიშნები არ დაფიქსირებულა. გენოტოქსიკურობის ტესტებმა არ აჩვენა იბანდრონის მჟავას გენეტიკური აქტივობის მტკიცებულება.

რეპროდუქციული ტოქსიკურობა

კვლევები არ ჩატარებულა 3-თვიანი დოზირების რეჟიმისთვის. ვირთხებში და კურდღლებში ჩატარებულ კვლევებში, რომლის დროსაც გამოყენებულ იქნა დღიური ინტრავენური დოზის რეჟიმი, იბანდრონის მჟავას უშუალოდ ნაყოფზე ტოქსიკური ან ტერატოგენური ზემოქმედების შესახებ რაიმე სახის მტკიცებულება არ დაფიქსირებულა. სხეულის წონის მომატება შემცირდა ვირთხების F1 შთამომავლებში. პერორალური მიღების ეფექტი ფერტილობაზე გამოიხატა იმაში, რომ გაიზარდა პრეიმპლანტაციის დანაკარგები, ვირთხების რეპროდუქციულ კვლევებში 1 მგ/კგ/დღეში და მეტი დოზების გამოყენების შემთხვევაში. ვირთხებში რეპროდუქციული კვლევების დროს, იბანდრონის მჟავას ინტრავენურად შეყვანისას მცირდება სპერმის რაოდენობა 0.3 და 1 მგ/კგ/დღეში დოზების მიღების შემთხვევაში, ხოლო მამრში ფერტილობა მცირდება 1 მგ/კგ/დღეში დოზის მიღებისას და მდედრში 1.2 მგ/კგ/დღეში დოზის შემთხვევაში. ვირთხების რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევებში იბანდრონის მჟავას სხვა გვერდითი მოვლენები ამ კლასის (ბისფოსფონატები) პრეპარატებისთვის დამახასიათებელი ნიშნების იდენტური იყო. ეს გვერდითი მოვლენები მოიცავს იმპლანტაციის უბნების რაოდენობის შემცირებას, ბუნებრივი მშობიარობის მოშლას (დისტოცია) და ვისცერული ვარიაციის ზრდას (თირკმლის შარდსაწვეთის გადაგვარების სინდრომი).

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ტაბლეტის შეგთავსი

- პოვიდონი K25
- ლაქტოზას მონოჰიდრატი (წარმოქმნილი ძროხის რძისგან)
- ცელულოზა, მიკროკრისტალინი
- კროსპოვიდონი
- სტეარინის მჟავა, გაწმენდილი
- სილიკა, კოლოიდური ანჰიდრატი

ტაბლეტის გარსი

- ტაბლეტის გარსი შენადგენლობა: ჰიპრომელოზა, ტიტანის დიოქსიდი, ტალკი
- მაკროგოლი, 6,000

6.2 შეუთავსებლობა: არ გამოიყენება

6.3 შენახვის ვადა: 60 თვე

6.4 შენახვის პირობები:

შეინახეთ 25°C–ზე დაბალ ოთახის ტემპერატურაზე.

6.5 შეფუთვა: ბონვივას 150 მგ-იანი გარსით დაფარული ტაბლეტი, ის შეფუთულია ბლისტერებში (PVC/PVDC), რომელიც შეიცავს 1 და 3 გარსით დაფარული ტაბლეტს.

6.6 გამოყენებასთან, მოპრყობასთან და დარჩენილი წამლის განადგურებასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები:

არანაირი განსაკუთრებული მოთხოვნები არ არსებობს.

თავიდან უნდა იქნას აცილებული ფარმაცევტული პროდუქტების ღია გარემოში დატოვება. წამლები არ უნდა გადაყაროთ კანალიზაციასთან და საყოფაცხოვრებო ნაგავთან ერთად. თუ ეს შესაძლებელია, გამოიყენეთ ნარჩენების შეგროვების აღჭურვილი სისტემები.

გამოუყენებელი წამლები და ნარჩენები უნდა განადგურდეს „ მედიკამენტების კონტროლის ინსტრუქციები“-სა და „შეფუთვის ნარჩენების კონტროლის ინსტრუქიების“ შესაბამისად.

7. ლიცენზიის მფლობელი

შპს „ათნაჰს ფარმა“- ს ლიცენზიით
ალი რაიფ ილაჩ სანაი ა.შ.
იეშლიჯე მაჰალე, დოღა სოკაკ, #4 34418 ქაღითჰანე, სტამბული

8. ლიცენზიის ნომერი

2020/180

9. პირველი ლიცენზიის გაცემის თარიღი/ ლიცენზიის განახლების თარიღი

პირველი ლიცენზიის გაცემის თარიღი: 21.08.2020

ლიცენზიის განახლების თარიღი:____

10. პროდუქტის მოკლე ინფორმაციის (ანოტაციის) განახლების თარიღი