

## ბონვივა®

იბანდრონის მჟავა

### ბიფოსფონატები – ძვლის დაავადებების სამკურნალო წამლები (M05)

#### 1. აღწერილობა

##### 1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ბონვივა არის აზოტის შემცველი ბიფოსფონატი

##### 1.2 წამლის ფორმა

შემოგარსული ტაბლეტი.

##### 1.3 მიღების წესი

პერორალური.

##### 1.4 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერებები: იბანდრონის მჟავა, მონონატრიუმის მარილი და მონოჰიდრატი.

ერთი 150 მგ შემოგარსული ტაბლეტი შეიცავს 168.75 მგ იბანდრონის მჟავას, მონონატრიუმის მარილს, მონოჰიდრატს, რომელიც ექვივალენტურია 150 მგ იბანდრონის მჟავის

#### 2. კლინიკური მახასიათებლები

##### 2.1 თერაპიული ჩვენებები

ბონვივა 150 მგ ინიშნება პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის დროს, მოტეხილობების რისკის შესამცირებლად.

**ოსტეოპოროზის მკურნალობა:** ოსტეოპოროზის დიაგნოზი შეიძლება დაესვას პაციენტს, რომელსაც აქვს ძვლის დაბალი მასა (T-რიცხვი  $<-2.0$  SD) და ანამნეზში ოსტეოპოროზული მოტეხილობის გამოცდილება, ან ძვლის დაბალი მასა (T-რიცხვი  $<-2.5$  SD) ანამნეზში დოკუმენტირებული ოსტეოპოროზული მოტეხილობის გარეშე.

##### 2.2 დოზირება და მიღების წესი

ბონვივას რეკომენდებულ სამკურნალო დოზას წარმოადგენს 150 მგ შემოგარსული ტაბლეტი თვეში ერთხელ. სასურველია ტაბლეტის მიღებას თვის ერთი და იგივე რიცხვში.

პაციენტმა ბონვივა უნდა მიიღოს პირველ კვების (საუზმე) ან სასმელის (არ იგულისხმება წყალი) (იხ. თავი 2.4.3. ურთიერთქმედება სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან ან ურთიერთქმედების სხვა ფორმები, წამლის და საკვების ურთიერთქმედება) ან სხვა ნებისმიერი პერორალური დანამატის (კალციუმის ჩათვლით) მიღებამდე 60 წუთით ადრე:

- პაციენტმა ტაბლეტი უნდა მიიღოს ჩვეულებრივ სავსე ჭიქა (180–240 მლ) წყალთან ერთად, ფეხზე მდგარმა ან გამართულ პოზიში მჯდომმა და არ უნდა დაწვევს ბონვივას მიღებიდან 60 წთ–ის განმავლობაში.
- ჩვეულებრივი წყალი არის ერთადერთი სითხე რომლის მიღებაც შეიძლება ბონვივასთან ერთად. გთხოვთ, ყურადღება გაამახვილოთ, რომ ზოგიერთი მინერალური წყალი კალციუმს მაღალი კონცენტრაციით შეიცავს და ამიტომ არ უნდა იქნეს გამოვიყენოთ.
- პაციენტმა არ უნდა დაღეჭოს ან დაწუნოს ტაბლეტი ოროფარინგეალური წყლულების განვითარების რისკის გამო.

პაციენტმა კალციუმი ან ვიტამინი D უნდა მიიღოს დამატებით თუ კვების რეჟიმით მათი მიღება არასაკმარისია.

იმ შემთხვევაში თუ პაციენტი ბონვივას იღებს თვეში ერთხელ და გამორჩევა დოზა, თუ შემდეგი დოზის მიღებამდე 7 დღეზე მეტია დარჩენილი, მას უნდა მიეცეს ინსტრუქცია გამოტოვებული ბონვივას 150 მგ ტაბლეტი მიიღოს გახსენებისას მომდევნო დილით, ამის შემდეგ პაციენტმა უნდა გააგრძლოს დოზის თვეში ერთხელ მიღება თავდაპირველი სქემის მიხედვით.

იმ შემთხვევაში თუ შემდეგი დოზის მიღება უნდა მოხდეს 7 დღის განმავლობაში, პაციენტმა უნდა მოიცადოს გეგმით გათვალისწინებული მიღების დრომდე და შემდეგ განაგრძოს ერთი ტაბლეტის თვეში ერთხელ მიღება სქემის მიხედვით. პაციენტმა არ შეიძლება მიიღოს ბონვივას 150 მგ ორი ტაბლეტი ერთ კვირიანი დროის მონაკვეთში.

## **2.2.1 დოზირება განსაკუთრებულ შემთხვევებში**

*პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით*

დოზის კორექცია საჭირო არ არის (იხ. თავი 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში).

*პაციენტები თირკმლის უკმარისობით*

პაციენტებში თირკმლის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის უკმარისობით, კრეატინინის კლირენსი  $\geq 30$  მლ/წთ, დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

თუ კრეატინინის კლირენსი  $\leq 30$  მლ/წთ, ბონვივას დანიშნვა უნდა გადაწყდეს ინდივიდუალური რისკ-სარგებელიანობის შეფასების გათვალისწინებით (იხ. თავი 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში).

*ხანდაზმულები*

დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

*ბავშვები*

18 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებისთვის უაფროთხოების და ეფექტურობის პროფილი დადგენილი არ არის.

## **2.3 უკუნაჩვენებები**

ბონვივა უკუნაჩვენებია იბანდრონის მჟავის ან სხვა კომპონენტების მიმართ ჰიპერმგრძობელობის მქონე პაციენტებში. ბონვივა უკუნაჩვენებია პაციენტებში არაკორეგირებული ჰიპოკალცემიით. ბონვივათი თერაპიის დაწყებამდე, როგორც ყველა ბიფოსფონატის ოსტეოპოროზის სამკურნალოდ დანიშნვამდე, უნდა მოხდეს მანამდე არსებული ჰიპოკალცემიის კორექცია. ბონვივა, როგორც ყველა ბიფოსფონატი, უკუნაჩვენებია პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ საყლაპავის ისეთი დაავადებები, რომლებიც ამნლებენ საყლაპავის დაცლას როცორცაა სტრიქტურა ან ახალაზია. (იხ. თავი 2.4 სიფრთხილების ზომები). ბონვივა უკუნაჩვენებია პაციენტებში, რომლებსაც არ შეუძლიათ ფეხზე დგომა ან გამართულ პოზაში ჯდომა 60 წუთის განმავლობაში (იხ. თავი 2.2. დოზირება და მიღების წესი და 2.4. უსაფრთხოების ზომები).

## **2.4 სიფრთხილის ზომები**

### **2.4.1 ზოგადი ინფორმაცია**

ჰიპოკალცემიის და ძვლის და მინერალების მეტაბოლიზმის სხვა დარღვევების მკურნალობა შეიძლება ჩატარდეს ბონვივათი თერაპიის დაწყებამდე. ყველა პაციენტისთვის აუცილებელია კალციუმის და D ვიტამინის საკმარისი რაოდენობით მიღება.

პერორალური მიღების ბიფოსფონატებმა შესაძლოა გამოიწვიონ ზედა გასტროინტესტინული ტრაქტის ლორწოვანის ლოკალური გაღიზიანება. იმის გამო რომ ამ ირიტაციულმა ეფექტმა შესაძლოა გამოიწვიოს არსებული დაავადების გამწვავება, ბონვივა სიფრთხილით უნდა დაინიშნოს პაციენტებში ზედა გასტროინტესტინული ტრაქტის დაავადებებით (მაგ. ბარეტის საყლაპავი, დისფაგია, საყლაპავის სხვა დაავადებები, გასტრიტი, თორმეტგოჯას ანთება ან წყლულები).

გვერდითი გამოვლინებები როგორცაა ეზოფაგატი, საყლაპავის წყლულები და საყლაპავის ეროზიები ზოგიერთ შემთხვევაში საკმაოდ მძიმეა და მოითხოვს პაციენტის ჰოსპიტალიზაციას. იშვიათად პაციენტებში, რომლებიც იტარებენ მკურნალობას პერორალური ბიფოსფონატებით აღწერილია სისხლდენის შემთხვევები, რომელსაც თან სდევს საყლაპავის სტრიქტურა ან პერფორაცია. საყლაპავის მძიმე დაზიანების მხრივ გვერდითი გამოვლინებები უფრო ხშირია იმ პაციენტებში რომლებიც არ ემორჩილებიან დოზირების ინსტრუქციებს და/ან აგრძელებენ პერორალური ბიფოსფონატების მიღებას საყლაპავის გაღიზიანების ნიშნების აღმოცენების შემდეგაც. პაციენტებმა განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიაქციონ და გაითვალისწინონ წამლის მიღების ინსტრუქციები (იხ. თავი 2.2. დოზირება და მიღების წესი)

ექიმი ფრთხილად უნდა მოეკიდოს ნიშნებს და სიმპტომებს, რომლებიც მიუთითებენ საყლაპავის მხრივ გამოვლენილ რეაქციაზე და პაციენტს უნდა მიეცეს რეკომენდაცია შეწყვიტოს ბონვივას მიღება. ასევე მიაკითხონ ექიმს თუ განვითარდება დისფაგია, ოდინოფაგია, რესტროსტერნალური ტკივილი ან აღმოცენდება ან გაუარესდება გულმძარვა.

მიუხედავად იმისა რომ კუჭის და თორმეტგოჯას წყლულის განვითარების რისკის ზრდა კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევებში არ ყოფილა აღწერილი, პოსტმარკეტინგულ კვლევებში ასეთ შემთხვევებს ვხვდებით. ზოგიერთი მათგანი მძიმედ და გართულებებით მიმდინარეობს. რადგან ისევე, როგორც ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული წამლები, ასევე ბიფოსფონატები ასოცირებულია გასტროინტესტინულ გაღიზიანებასთან, სიფრთხილე უნდა გამოვიჩინოთ მათი ერთად დანიშვნისას.

პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ბიფოსფონატებით, აღწერილია ყბის ოსტეონეკროზის შემთხვევები. მათი უმეტესობა კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ სტომატოლოგიური პროცედურები, მაგრამ მსგავსი შემთხვევები აღწერილია პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის ან სხვა დიაგნოზის მქონე პაციენტებშიც. ყბის ოსტეონეკროზის განვითარების ცნობილი რისკ-ფაქტორები იყო კიბოს დიაგნოზის თანმხლები მკურნალობა (მაგ. ქიმიოთერაპია, სხივური თერაპია, კორტიკოსტეროიდები) და კომორბიდული მდგომარეობები (მაგ. ანემია, კოაგულოპათია, ინფექციები, კბილის დაავადებების არსებობა). შემთხვევების უმეტესობა განვითარდა პაციენტებში, რომლებიც ინტრავენური ბიფოსფონატებით მკურნალობდნენ. მაგრამ ასევე აღწერილია შემთხვევები პაციენტებში, რომლებიც პერორალური ბიფოსფონატებით მკურნალობდნენ.

პაციენტებში, რომლებსაც განუვითარდათ ყბის ოსტეონეკროზი ბიფოსფონატებით მკურნალობის დროს, სტომატოლოგიურმა ქირურგიამ შეიძლება გამოიწვიოს მდგომარეობის გაართულება. პაციენტებში, რომლებსაც საჭირდებათ სტომატოლოგიური პროცედურები, ამცირებს თუ არა ბიფოსფონატების თერაპიის შეწყვეტა ყბის ოსტეონეკროზის განვითარების რისკს, მონაცემები წარმოდგენილი არ არის. მკურნალი ექიმის კლინიკური მსჯელობა პაციენტის მართვის გეგმასთან უნდა თანხვდებოდეს და ეფუძნებოდეს რისკ-სარგებლიანობის ინდივიდუალურ შეფასებას.

#### **2.4.2 ზეგავლენა ავტომობილის და მანქანა-დანადგარების მართვაზე**

კვლევები ბონვივას ავტომობილის და მანქანა-დანადგარების მართვის უნარზე ზეგავლენის შესაფასებლად ჩატარებული არ არის.

#### **2.4.3 ურთიერთქმედებები სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები**

*წამლის და საკვების ურთიერთქმედება*

კალციუმის და სხვა მულტივალენტური კათიონების (როგორცაა ალუმინი, რკინა, მაგნიუმი, რკინა) შემცველი პროდუქტები რძის და საჭმელის ჩათვლით, შესაძლოა ხელს უშლიდეს ბონვივას აბსორბციას, რაც თავსებადია ცხოველების კვლევაში ნანახ შედეგებთან. ამდენად, მსგავსი პროდუქტების, საკვების ჩათვლით, მიღება უნდა მოხდეს წამლის პერორალური მიღებიდან 60 წუთის შემდეგ.

*ურთიერთქმედება სხვა წამლებთან*

მოსალოდნელია რომ, კალციუმის დანამატები, ანტაციდები და ზოგიერთი პერორალური მედიკამენტი, რომლებიც შეიცავს მულტივალენტურ კათიონებს (როგორცაა, ალუმინი, მაგნიუმი, რკინა), ზეგავლენას ახდენდეს ბონვივას აბსორბციაზე. ამდენად, პაციენტება ბონვივას მიღების შემდეგ ამ მედიკამენტების მიღებამდე უნდა მოიცადონ 60 წუთი.

მენოპაუზის შემდეგ პერიოდში მყოფ ქალებში ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედების კვლევამ აჩვენა რომ ბონვივას არ აქვს რამე ტიპის ურთიერთქმედება ტამოქსიფენთან ან ჰორმონალურ (ესტროგენი) ჩანაცვლებით თერაპიასთან. მრავლობითი მიელომის მქონე პაციენტებში რამე ტიპის ურთიერთქმედება მელფალანი/პრედნიზოლოლთან ერთად დანიშვნის დროს აღწერილი არ არის.

ჯანმრთელ მოხალისე მამაკაცებში და ქალებში მენოპაუზის შემდეგ ი.ვ. რანიტიდინმა გამოიწვია იბანდრონის მჟავის ბიოშელწვეადობის 20 %-იანი ზრდა, შესაძლებელია კუჭის მჟავიანობის შემცირების გამო. თუმცა, რადგან იბანდრონის მჟავის ბიოშელწვეადობის მსგავსი ზრდა დასაშვებ საზღვრებშია, ბონვივას ერთად დანიშვნისას H<sub>2</sub>-ანტაგონისტებთან ან ისეთ წამლებთან, რომლებიც იწვევენ კუჭის pH-ის გაზრდას, დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

კლინიკურად მნიშვნელოვანი სხვა წამლებთან ურთიერთქმედება დისპოზიციასთან დაკავშირებით მოსალოდნელი არ არის. რადგან იბანდრონის მჟავა არ იწვევს ადამიანებში ღვიძლის მთავარი P450 იზოენზიმების ინჰიბიციას და ვირთავებში არ უჩვენებია ციტოქრომ P450 სისტემის ინდუქცია. უფრო მეტიც, პლაზმის პროტეინებთან შეკავშირება დაბალია თერაპიული კონცენტრაციების დროს და შესაბამისად სხვა პროტეინებთან შეკავშირებული წამლების ჩანაცვლება ნაკლებად სავარაუდოა.

იბანდრონის მჟავის ექსკრეცია ხდება მხოლოდ თირკმლებით და არ განიცდის ბიოტრანსფორმაციას. სეკრტორული გზა არ მოიცავს მჟავა ან ფუძე ნაცნობ ტრანსპორტის სისტემებს, რომლებიც ჩართულია სხვა წამლების ექსკრეციაში.

პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის მქონე ქალების ერთ წლიან კვლევაში (BM16549), წამლის ასპირინთან და სხვა ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდებთან ერთად გამოყენებისას, ზედა განსტროინტესტინური მოვლენების სიხშირე იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ და 150 მგ თვეში ერთხელ მგავსი იყო.

BM16549 კვლევაში, რომელიც ადარებდა იბანდრონის მჟავის დღეში ერთხელ და თვეში ერთხელ რეჟიმებს, ჩართული იყო 1500-ზე მეტი პაციენტი. 14 % იღებდა ჰისტამინის (H<sub>2</sub>) ბლოკერს ან პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორს. ამ პაციენტებს შორის, ვინც იღებდა ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ და ბონვივას 2,5 მგ დღეში ერთხელ, ზედა გასტროინტესტინური გამოვლინებები მსგავსი იყო.

## **2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში**

### **2.5.1 ორსულობა**

ბონვივა არ უნდა გამოვიყენოთ ორსულობის დროს.

ვირთაგვებში და ბოცვერებში, რომლებიც იღებდნენ იბანდრონის მჟავას პერორალურად დღეში ერთხელ, მტკიცებულება პირდაპირ ფეტალურ ტოქსიურ ან ტერატოგულ ეფექტზე წარმოდგენილი არ არის და ასევე ვირთაგვების F<sub>1</sub> შთამომავლობაში არ არის აღმოჩენილი განვითარებაზე მოქმედი გვერდითი მოვლენები. ვირთაგვების რეპროდუქციული ტოქსიურობის კვლევებში, იბანდრონის მჟავის გვერდითი მოვლენები იყო ბიფოსფონატების, როგორც კლასის, მსგავსი. ეს მოიცავდა იმპლანტაციის არეების რაოდენობის შემცირებას, ბუნებრივი მშობიარობის შეფერხებას (დისტოცია) და ვისცერული გადახრების (თირკმლის მენჯ-შარდშადენის სინდრომი) მატებას. სპეცილური კვლევა თვეში ერთხელ დოზირების რეჟიმისთვის არ ჩატარებულა.

ორსულ ქალებში ბონვივას გამოყენების კლინიკური გამოცდილება არ არსებობს.

### **2.5.2 მეძუპური დედები**

ბონვივა არ უნდა გამოვიყენოთ ლაქტაციის დროს.

მეძუპურ ვირთაგვებში, რომლებიც იღებდნენ 0.008 მგ/კგ/დღე ი.ვ. იბანდრონის მჟავას, რძეში იბანდრონის მჟავის მაქსიმალური კონცენტრაცია 8.1 ნგ/მლ აღმოჩნდა ი.ვ მიღებიდან პირველი 2 საათის შემდეგ. 24 საათის შემდეგ, კონცენტრაცია პლაზმაში და რძეში მსგავსი იყო და შეესაბამებოდა 2 საათის შემდეგ განსაზღვრული კონცენტრაციის 5 %-ს.

გამოიყოფა თუ არა ბონვივა ადამიანის რძეში ცნობილი არ არის.

### **2.5.3 გამოუენება პედიატრიაში**

იხ თავი 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში, ბავშვები.

### **2.5.4 გამოუენება გერიატრიაში**

იხ თავი 3.2.5. ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში, ხანდაზმულები.

### **2.5.5 თირკმლის უკმარისობა**

იხ თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში, პაციენტები თირკმლის უკმარისობით.

### **2.5.6 ღვიძლის უკმარისობა**

იხ თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში, პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით.

## **2.6 არასასურველი ეფექტები**

### **2.6.1 კლინიკური კვლევები**

*პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის მკურნალობა*

თვეში ერთხელ დოზირება.

პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის მქონე ქალების ორ წლიან კვლევაში (BM16549), ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ და ბონვივა 2,5 მგ დღეში ერთხელ დოზირების უსაფრთხოება მსგავსი იყო. მთლიანი წილი პაციენტების, რომლებშიც გამოვლინდა

წამლის გვერდითი რეაქციები, ანუ გვერდითი მოვლენები რომლებიც შესაძლოა დაკავშირებული ყოფილიყო საკვლევ მედიკამენტთან. ეს გვერდითი მოვლენები 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ გამოყენების დროს ერთი წლის და ორი წლის შემდეგ შესაბამისად იყო 22.7% და 25.0% და 21.5% და 22.5 % ბონვივას დღეში ერთხელ გამოყენების დროს. წამლის გვერდითი მოვლენების უმეტესობა მსუბუქი ან საშუალო ინტენსივობის იყო. შემთხვევების უმეტესობაში მკურნალობის შეწყვეტა საჭირო არ გამხდარა.

ცხრილებში 1 და 2 ჩამოთვლილია წამლის გვერდითი მოვლენები, რომელიც გამოვლინდა ნამკურნალები პაციენტების 1 %-ზე მეტში. BM16549 კვლევაში პაციენტები იღებდნენ 150 მგ. ბონვივას თვეში ერთხელ და 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ. MF4411 კვლევაში 2.5 მგ. ბონვივას დღეში ერთხელ. ცხრილებში ნაჩვენებია გვერდითი მოვლენები ამ ორი კვლევიდან, რომელთა სიხშირეც მეტი იყო MF4411 კვლევის პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. სიხშირის თითოეულ ჯგუფში, არასასურველი მოვლენები წარმოდგენილია სიმძიმის ხრისხის კლების მიხედვით.

მონაცემები BM16549 კვლევიდან ერთი წლის შემდეგ წარმოდგენილია ცხრილში 1 და აკუმულირებული მონაცემები ორი წლისთვის BM16549 კვლევიდან წარმოდგენულია ცხრილში 2.

ცხრილი 1: წამლის ხშირი გვერდითი მოვლენები (>1/100, ≤ 1/10) ოსტეოპოროზის ფაზა III კვლევიდან, რომლებიც მკვლევარის აზრით შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს მკურნალობასთან – ერთი წლის მონაცემები BM16549 კვლევიდან და სამი წლის მონაცემები პლაცებო კონტროლირებული მოტეხილობის MF4411 კვლევიდან				
	ერთი კლის მონაცემები, კვლევა BM16549		სამი წლის მონაცემები, კვლევა MF4411	
ორგანოთა სისტემა/წამლის გვერდითი მოვლენა	ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ (N=396) (%)	ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=395) (%)	ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=977) (%)	პლაცებო (N=975) (%)
გასტროინტესტინური სისტემა				
გასტრო-ეზოფაგური რეფლუქსი	0.5	1.0	0.4	0.1
დიარეა	2.5	1.8	1.4	1.0
მუცლის ტკივილი	3.5	2.8	2.1	2.9
დისპეფსია	3.3	5.8	4.3	2.9

ცხრილი 1: წამლის ხშირი გვერდითი მოვლენები (>1/100, ≤ 1/10) ოსტეოპოროზის ფაზა III კვლევიდან, რომლებიც მკვლევარის აზრით შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს მკურნალობასთან – ერთი წლის მონაცემები BM16549 კვლევიდან და სამი წლის მონაცემები პლაცებო კონტროლირებული მოტეხილობის MF4411 კვლევიდან				
	ერთი კლის მონაცემები, კვლევა BM16549		სამი წლის მონაცემები, კვლევა MF4411	
ორგანოთა სისტემა/წამლის გვერდითი მოვლენა	ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ (N=396) (%)	ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=395) (%)	ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=977) (%)	პლაცებო (N=975) (%)
გულისრევა	3.3	3.5	1.8	2.3
შეზერილობა	0.5	1.0	0.4	0.7
<b>ნერვული სისტემა</b>				
თავისტკივილი	0.8	1.5	0.8	0.6
<b>ზოგადი დარღვევები</b>				
გრიპის მსგავსი ავადმყოფობა*	3.3	0.3	0.3	0.2
დაღლილობა	1.0	0.3	0.3	0.4
<b>ჩონჩხ-კუნთოვანი სისტემა</b>				
ართრალგია	1.0	0.3	0.4	0.4
მიალგია	1.5	0.3	1.8	0.8
<b>კანის დაავადებები</b>				
გამონაყარი	0.8	1.0	1.2	0.7

MedDRA version 6.1

\* გარდამავალი, გრიპის მსგავსი სიმპტომების აღწერილობა მოწოდებულია ბონვივას 150 მგ თვეში გამოყენებისას და ჩვეულებრივ დაკავშირებული იყო პირველ მიღებასთან. ასეთი სიმპტომები ძირითადად ხანმოკლე ხანგრძლივობის, მსუბუქი ან საშუალო ინტენსივობის იყო და სხვა სამკურნალო ღონისძიებების გარეშე ალაგდებოდა დოზის მიღების გაგრძელებისას. გრიპის მსგავსი ავადმყოფობა მოიცავდა მწვავე ფაზაში განვითარებულ ისეთ მოვლენებს და სიმპტომებს როგორცაა მიალგია, ართრალგია, ცხელება, დაღლილობა, მადის დაქვეითება, გულისრება ან ძვლების ტკივილი.

<b>ცხრილი 2: შეჯამებული ხშირი გვერდითი მოვლენები (&gt;1/100, ≤ 1/10) ოსტეოპოროზის ფაზა III კვლევიდან, რომლებიც მკვლევარის აზრით შესაძლებელია დაკავშირებული იყო მკურნალობასთან – 2 წლის მონაცემები BM16549 კვლევიდან და სამ წლის მონაცემები პლაცებო კონტროლირებული, მოტეხილობის MF4411 კვლევიდან</b>				
	<b>Two-year cumulative data in study BM16549</b>		<b>Three-year data in study MF4411</b>	
<b>ორგანოთა სისტემა/ წამლის გვერდითი მოვლენები</b>	<b>ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ (N=396) (%)</b>	<b>ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=395) (%)</b>	<b>ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=977) (%)</b>	<b>პლაცებო (N=975) (%)</b>
<b>გასტროინტესტინული სისტემა</b>				
გასტრიტი	1.0	0.3	0.7	0.5
გასტროეზოფაგური რეფლუქსი	0.8	1.0	0.5	0.1
ეზოფაგიტი	0	1.0	0.5	0.4
დიარეა	2.5	2.0	1.4	1.0
მუცლის ტკივილი	4.0	3.0	2.1	2.9
დისპეფსია	4.0	6.3	4.0	2.7
გულისრევა	3.0	3.5	1.8	2.3
<b>ნერვული სისტემა</b>				
თავის ტკივილი	0.8	1.5	0.8	0.6
<b>ზოგადი დარღვევები</b>				
გრიპის მსგავსი ავადმყოფობა*	3.3	0.3	0.3	0.2
<b>ჩონჩხ-კუნთვანი სისტემა</b>				
კუნთების კრამპი	0.5	1.0	0.1	0.4
ჩონჩხ-კუნთების ტკივილი	1.0	0.5	0	0
ართრალგია	1.0	0.5	0.4	0.4
მიალგია	1.5	0.3	1.8	0.8
კუნთების დაჭიმულობა	1.0	0	0	0
<b>კანის დაავადებები</b>				
გამონაყარი	0.8	1.0	1.2	0.7

MedDRA version 7.1

\* გარდამავალი, გრიპის მსგავსი სიმპტომების აღწერილობა მოწოდებულია ბონვივას 150 მგ თვეში გამოყენებისას და ჩვეულებრივ დაკავშირებული იყო პირველ მიღებასთან. ასეთი სიმპტომები ძირითადად ხანმოკლე ხანგრძლივობის, მსუბუქი ან საშუალო ინტენსივობის იყო და სხვა სამკურნალო ღონისძიებების გარეშე ალაგდებოდა დოზის მიღების გაგრძელებისას. გრიპის მსგავსი ავადმყოფობა მოიცავდა მწვავე ფაზაში განვითარებულ ისეთ მოვლენებს და სიმპტომებს როგორცაა მიალგია, ართრალგია, ცხელება, დაღლილობა, მადის დაქვეითება, გულისრება ან ძვლების ტკივილი.

წამლის გვერდითი მოვლენები რომელთა სიხშირეც ნაკლებია ან ტოლია 1 %-ის.

ქვემოთ მოყვანილია წამლის გვერდითი მოვლენების (რომლებიც ითლებოდა რომ შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს მკურნალობასთან) ჩამონათვალი, რომლებიც მოწოდებულია MF4411 კვლევიდან და უფრო ხშირად გამოვლინდა 2,5 მგ დღეში ერთხელ ბონვივას მიღებისას პლაცებოსთან შედარებით და ჩამონათვალი BM16549 კვლევიდან, რომლებიც გამოვლინდა უფრო ხშირად ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ დოზირებისას დღეში ერთხელ 2,5 მგ დოზირებასთან შედარებით. თითოეული სიხშირის ჯგუფში, არასასურველი მოვლენები წარმოდგენილია სიმძიმის ხარისხის კლების მიხედვით:

ნაკლებად ხშირი (1/100 – 1/1,000)

გასტროინტესტინული დარღვევები: გასტრიტი, ეზოფაგიტი, წყლულების და სტრიქტურების ჩათვლით, ღებინება, დიფაგია

ნერვული სისტემა: თავბრუსხვევა

ჩონჩხ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დაავადებები:

ზურგის ტკივილი

იშვიათი (1/1,000 – 1/10,000)

გასტროინტესტინული დარღვევები: დუოდენიტი

იმუნური სისტემის დარღვევები: ჰიპერსენსიტიური რეაქციები

კანის და კანქვეშა ქსოვილის დაზიანება: ანგიოედემა, სახის შეშუპება, ურტიკარია (ჰინჭრის ციება)

ბონვივას თვეში ერთხელ დოზირების თერაპიულ კვლევაში ჩართული იყვნენ პაციენტები რომლებსაც ჰქონდათ ანამნეზში გასტროინტესტინული დაავადებები. იმ პაციენტების ჩათვლით, რომლებსაც ჰქონდათ პეპტიური წყლული სისხლდენის ან ჰოსპიტალიზაციის ისტორიის გარეშე და პაციენტები მედიკამენტებით კონტროლირებული დისპეფსიით და რეფლუქსით. ამ პაციენტებში, ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ დოზირების და 2.5 მგ დღეში ერთხელ დოზირების რეჟიმებს შორის ზედა გასტროინტესტინური მოვლენების შემთხვევების რაოდენობა არ განსხვავდებოდა.

### **2.6.1.1 ლაბორატორიული ცვლილებები**

ძირითად სამ წლიან კვლევაში (MF4411), ბონვივას 2.5 მგ დღეში ჯგუფის და პლაცებოს ჯგუფის ლაბორატორიული მონაცემები, რომლებიც აჩვენებდა ღვიძლის ან თირკმლის დისფუნქციას, ჰემატოლოგიურ ცვლილებებს, ჰიპოკალცემიას ან ჰიპოფოსფატემიას, ერთმანეთისგან არ განსხვავდებოდა. ასევე, BM16549 კვლევაში ერთი და ორი წლის შემდეგ ჯგუფებს შორის მონაცემები არ განსხვავდებოდა.

### **2.6.2 პოსტმარკეტინგული კვლევა**

*ჩონჩხ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დაავადებები:*

იბანდრონის მჟავას გამოყენებისას აღწერილია ყბის ოსტეონეკროზის იშვიათი შემთხვევები. (იხ. თავი 2.4 უსაფრთხოების ზომები).

*თვალის დაავადებები:*

თვალის ანთებითი მოვლენები როგორცაა უვეიტი, ეპისკლერიტი და სკლერიტი აღწერილია ბიფოსფონატების გამოყენებისას, იბანდრონის მჟავის ჩათვლით. ზოგ შემთხვევაში, ეს მოვლენები რჩებოდა ბიფოსფონატების გამოყენების შეწყვეტამდე.

*იმუნური სისტემის დარღვევები:*

იბანდრონის მჟავის გამოყენებისას აღწერილია ანაფილაქტიკური რეაქცია/შოკის შემთხვევები, ფატალური გამოსავლის ჩათვლით.

### **2.7 დოზის გადაჭარბება**

ბონვივას სამკურანლოდ გამოყენებისას დოზის გადაჭარბებაზე განსაკუთრებული ინფორმაცია მოწოდებული არ არის. თუმცა, პერორალური დოზის გადაჭარბებამ შეიძლება გამოიწვიოს ზედა გასტროინტესტინული გვერდითი მოვლენები, როგორცაა მუცლის ტკვილი, გულმძარვა, ეზოფაგაიტი, გასტრიტი ან წყლულოვანი დაავადება. გადაჭარბების შემთხვევაში პაციენტს ბონვივას შესაბოჭად უნდა მიეცეს რძე ან ანტაციდები. საყლაპავის გაღიზიანების რისკის გამო თავიდან უნდა ავირიდოთ ღებინება და პაციენტმა უნდა შეინარჩუნოს გამართული პოზა.

## **3. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები და ეფექტები**

### **3.1 ფარმაკოდინამიური მახასიათებლები**

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) ვირთაგვებში, ძვლის ენდოგენური რეზორბცია ასევე დათრგუნულია, რაც არანამკურნალებ ცხოველებთან შედარებით განაპირობებს ძვლის მასის ზრდის მატებას.

ცხოველთა მოდელები ადასტურებენ, რომ იბანდრონის მჟავა ოსტეოკლასტების აქტივობის მძლავრი ინჰიბიტორია. მოზარდ ვირთაგვებში, ოსტეოპოროზის სამკურნალო დოზასთან შედარებით 5000 ჯერ მაღალი დოზის გამოყენების დროსაც კი არ დადასტურდა ძვლის მინერალიზაციის დარღვევა.

იბანდრონის მჟავის მაღალი აქტივობა და ფართო თერაპიული ზღვარი იძლევა უფრო მოქნილი დოზირების რეჟიმის შერჩევის და წყვეტილი მკურნალობის საშუალებას, წამლის დოზის მიღებისგან თავისუფალი დიდი პერიოდებით შედარებით დაბალი დოზის გამოყენებისას.

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

ბონვივას ორივე, დღეში ერთხელ და წყვეტილმა (წამლის მიღებისგან თავისუფალი პერიოდი 9-10 კვირა კვარტალში) პერორალურმა დოზებმა მენოპაუზის შემდეგი პერიოდის ქალებში გამოიწვია ბიოქიმიური ცვლილებები, რომლებიც მიუთითებდა ძვლის რეზორბციის დოზა დამოკიდებულ დათრგუნვაზე. ეს ცვლილებები ასევე მოიცავდა ძვლის კოლაგენის დეგრადაციის შარდის ბიოქიმიური მარკერების სუპრესიასაც (როგორცაა დეოქსიპირიდინოლინი და ჯვარედინად დაკავშირებული I ტიპის კოლაგენის C- და N-ტელოპეპტიდები).

მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ, პოსტმენოპაუზურ ოსტეოპოროზთან ასოცირებული ძვლის გაზრდილი რეზორბცია უბრუნდება მკურნალობის პერიოდამდე არსებულ პათოლოგიურ დონეს.

მენოპაუზის შემდეგი პერიოდის ქალებში, 2 და 3 წლიანი მკურნალობის შემდეგ ჩატარებულმა ჰისტოლოგიურმა ანალიზმა აჩვენა ძვლის ნორმალური ხარისხი და აჩვენა რომ არ იყო წარმოდგენილი ძვლების მინერალიზაციის დარღვევის ნიშნები.

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 ნანახი იქნა დოზის მიღებიდან 24 საათში (საშუალო ინჰიბიცია 28%). მაქსიმალური ინჰიბიცია 69 % ნანახი 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.

### 3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

იბანდრონის მჟავა წარმოადგენს მაღალი პოტენციალის მქონე ბიფოსფონატს, რომელიც ეკუთვნის აზოტის შემცველი ბიფოსფონატების ჯგუფს, რომელიც მოქმედებს ძვლის ქსოვილზე და სპეციფიურად აფერხებს ოსტეოკლასტების აქტივობას. ის გავლენას არ ახდენს ოსტეოკლასტების წარმოქმნაზე. ძვლის ქსოვილზე იბანდრონის მჟავას სელექტიური აქტივობა დაკავშირებულია ამ ნაერთის მაღალ

აფინურობაზე ჰიდროქსიაპატიტის მიმართ, რომელიც წარმოადგენს ძვლის მინერალურ მატრიცას.

იბანდრონის მჟავა აქვეითებს ძვლის რეზორბციას ძვლის ჩამოყალიბებაზე პირდაპირი ზეგავლენის გარეშე. ქალებში პოსტმენოპაუზურ პერიოდში, ის აქვეითებს ძვლის ცვლას პრემენოპაუზურ დონემდე, რაც იწვევს ძვლის მასის პროგრესულ ზრდას.

იბანდრონის მჟავას ყოველდღიური ან წყვეტილი მიღება იწვევს ძვლის რეზორბციის დათრგუნვას, რაც ვლინდება ძვლის ცვლის სისხლის და შარდის ბიომარკერების დონის დაქვეითებაში, გაზრდილ ძვლის მინერალურ სიმკვრივეში (BMD) და მოტეხილობების შემთხვევების შემცირებაში.

### **3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევა**

#### *პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის მკურნალობა*

საწყის, მოტეხილობის სამ წლიან, რანდომიზებულ, ორმაგად ბრმა, პრაცებო კონტროლირებულ კვლევაში (MF4411), ნაჩვენებია იყო სტატისტიკურად სარწმუნო და კლინიკურად მნიშვნელოვანი ახალი რადიოგრაფიული მორფომეტრული და კლინიკურად გამოვლენილი ხერხემლის მალეების მოტეხილობების შემთხვევების შემცირება. შეფასდა ბონვივა 2,5 მგ დღეში ერთხელ და 20 მგ წყვეტილი (20 მგ ყოველ მეორე დღეს 12 დოზა დასაწისში ყველა სამ თვიან ციკლში, რომელსაც მოყვებოდა 9–10 კვირანი წამლის მიღებისგან თავისუფალი პერიოდები) დოზები. ბონვივას იღებდნენ დღის პირველი კვების ან სასმელის მიღებამდე 60 წთ–ით ადრე (დოზირების შემდეგი შიშხილის პერიოდი). კვლევაში ჩართული იყო 2,946 55–80 წლის ქალი (2928 იყო ეფექტურობისთვის შესაფერისი), რომლებიც იყვნენ პოსტმენოპაუზის პერიოდში მინუმუმ 5 წელი, რომელთა წელის მალეების BMD იყო 2–დან 5–მდე, SD იყო საშუალო პოსტმენოპაუზურზე ქვემოთ (T-რიცხვი) მინუმ ერთ მაღაში [L1-L4], და რომლებსაც ჰქონდათ 1 –დან 4–მდე მალის გამოხატული მოტეხილობა. ყველა პაციენტი იღებდა 500 მგ კალციუმს და 400 IU ვიტამინ D დღეში.

ბონვივამ აჩვენა სტატისტიკურად სარწმუნო და კლინიკურად მნიშვნელოვანი ხერხემლის მალეების ახალი მოტეხილობების შემთხვევების კლება ორივე ტესტირებული დოზირების რეჟიმის დროს. დღეში 2.5 მგ რეჟიმის დროს, კვლევის 3 წლიან პერიოდში რადიოგრაფიულად გამოვლენილი მალეების ახალი მოტეხილობების შემთხვევები შემცირდა 62 %-ით. კლინიკურად გამოვლენილი მოტეხილობები ასევე შემცირდა 49%-ით. მალეების მოტეხილობის საწინააღმდეგო მძლავრი ეფექტი ასევე აისახა სტატისტიკურად სარწმუნო სიმაღლეში მოკვლების შემთხვევების შემცირებაში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით.

მოტეხილობის საწინააღმდეგო ეფექტი მყარი იყო კვლევის მთელი პერიოდის განმავლობაში. ამ დროის განმავლობაში ეფექტის დაკარგვის ნიშნები არ გამოვლენილა.

მიუხედავად იმისა რომ იბანდრონის მჟავას კლინიკურად გამოხატული მოტეხილობებზე გავლენის კვლევა არ იყო სპეციალურად მორგებული არავერტებრულ მოტეხილობებზე ეფექტურობის დემონსტრირებისთვის, პაციენტების ქვეჯგუფში მოტეხილობის მაღალი რისკით (ბარძაყის ყელი BMD T-რიცხვი <-3.0 SD)

ნაჩვენები იყო არავერტებრული მოტეხილობის რისკის ისეთივე შემცირება, როგორც ვერტებრული მოტეხილობის რისკის შემცირების შემთხვევაში (69%). მაღალი რისკის მქონე ქვეჯგუფში არავერტებრული მოტეხილობებზე ეფექტურობა თავსებადია სხვა ბიფოსფონატებისთვის ჩატარებულ კლინიკური კვლევების შედეგებთან.

სამი წლის განმავლობაში წელის მალეების BMD ზრდა დღეში ერთხელ დოზირების რეჟიმისთვის პლაცებოსთან შედარებით იყო 5.3%. საწყის მონაცემებთან შედარებით ზრდა იყო 6.5 %.

ძვლის ცვლის ბიოქიმიურმა მარკერებმა (როგორცაა შარდის CTX და სისხლის ოსტეოკალცინი) აჩვენა პრემენსტრუალურ დონემდე სუპრესიის მოსალოდნელი პატერნი და მიაღწია მაქსიმალური სუპრესიას 3–6 თვიან პერიოდში. ძვლის რეზორბციის ბიოქიმიური მარკერების კლინიკურად ღირებული 50% და 78 % შემცირება ნანახი იქნა მკურნალობის დაწყებიდან ერთ თვეში, ბონვივას 2.5 მგ დღეში და 20 მგ წყვეტილი რეჟიმების შესაბამისად. ძვლის რეზორბციის ბიოქიმიური მარკერების დაქვეითება შესამჩნევი იყო მკურნალობის დაწყებიდან 7 დღის შემდეგ.

ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ

ძვლის მინერალური სიმკვრივე

პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის (წელის მალეების BMD T-რიცხვი ნაკლები -2.5 SD დასაწყისში) მქონე ქალების ორ წლიან, ორმაგად ბრმა, მულტიცენტრულ კვლევაში (BM16549) BMD-ის გაზრდის თვალსაზრისით ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ ეფექტურობა ისეთივე მაინც იყო როგორც ბონვივა 2,5 მგ დღეში ერთხელ. ეს დემონსტრირებული იყო როგორც პირველად ანალიზში ერთი წლის თავზე, ასევე საბოლოო ანალიზში 2 წლიანი პერიოდის დასრულებისას (ცხრილი 3).

<b>ცხრილი 3: წელის მალეების, 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</b>				
	<b>ერთი წლის მონაცემები, კვლევა BM16549</b>		<b>2 წლის მონაცემები, კვლევა BM16549</b>	
<b>საწყისთან შედარებით საშუალო ცვლილება % [95% CI]</b>	<b>ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=318)</b>	<b>ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ (N=320)</b>	<b>ბონვივა 2.5 მგ დღეში ერთხელ (N=294)</b>	<b>ბონვივა 150 მგ თვეში ერთხელ (N=291)</b>
წელის მალეები L2-L4 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]

დამატებით, ბონვივამ 150 მგ თვეში ერთხელ აჩვენა უპირატესობა ბონვივა 2,5 დღეში შედარებით წელის მალეების BMD-ის გაზრდის მიხედვით, პროსპექტულად დაგეგმილ ანალიზში ერთი წლისთვის  $p=0.00$  და ორი წლისთვის  $p<0.001$ .

ერთი წლისთვის (პირველადი ანალიზი), პაციენტების 91.3 %-ში ( $p=0.005$ ), რომლებიც იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ, წელის მალეების BMD გაიზარდა ან ტოლი იყო საწყისი მონაცემების (BMD მოპასუხეები), პაციენტების 84.0 %-თან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ. ორი წლისთვის პაციენტების 93.5 % ( $p=0.004$ ) და 86.4 %, რომლებიც, შესაბამისად, იღებდნენ ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ და მოხვას 2,5 მგ დღეში ერთხელ, იყვნენ მოპასუხეები.

ერთ წლიანი პერიოდისთვის მთლიანი ბარძაყის BMD, პაციენტების 90.0 %-ში ( $p<0.001$ ), რომლებიც იღებდნენ ბონვივას 150 მგ თვეში ერთხელ და პაციენტების 76.7 %-ში რომლებიც იღებდნენ ბონვივას დღეში ერთხელ, საწყის მონაცემთან შედარებით მომატებული ან ტოლი იყო. ორი წლისთვის პაციენტების 93.4 %-ში ( $p<0.001$ ) რომლებიც იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ და პაციენტების 78.4 %-ში, რომლებიც იღებდნენ 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ, მთლიანი ბარძაყის BMD საწყისთან შედარებით მომატებული ან ტოლი იყო.

უფრო მკაცრი კრიტერიუმის შემოტანისას, რომელიც აერთიანებს წელის მალეების და მთლიანი ბარძაყის BMD-ს, ერთი წლისთვის პაციენტების 83.9 % ( $p<0.001$ ) და 65.7 % რომლებიც შესაბამისად იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ და 2,5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ იყვნენ მოპასუხეები. ორი წლისთვის 150 მგ თვეში ერთხელ და 2,5 მგ დღეში ერთხელ კვლევებში, პაციენტების, შესაბამისად, 87.1 % ( $p<0.001$ ) და 70.5% პასუხობდა ამ კრიტერიუმებს.

#### ძვლის ცვლის ბიომარკერები

სისხლში კლინიკურად მნიშვნელოვანი CTX-ის დონის შემცირება ნაჩვენებია იქნა დროის ყველა მონაკვეთში, როდესაც მოხდა მისი განსაზღვრა, მაგ.: თვე 3, 6, 12 და 24. ერთი წლის შემდეგ (პირველადი ანალიზი) საშუალო ცვლილება საწყისთან შედარებით იყო -76 % 150 მგ ბონვივასთვის თვეში ერთხელ და -67 % 2,5 მგ ბონვივასთვის დღეში ერთხელ. ორი წლისთვის 150 მგ თვეში ერთხელ და 2,5 მგ დღეში ერთხელ საშუალო ცვლილება, შესაბამისად -68 % და -62 % იყო.

ერთი წლისთვის პაციენტების 83.5 % ( $p= 0.006$ ), რომლებიც იღებდნენ 150 მგ ბონვივას თვეში ერთხელ და პაციენტები 73.9 %, რომლებიც იღებდნენ 2.5 მგ ბონვივას დღეში ერთხელ ჩაითვალა როგორც მოპასუხე (განისაზღვრებოდა როგორც  $\geq 50$  % შემცირება საწყისთან შედარებით). ორი წლისთვის 150 მგ თვეში ერთხელ და 2.5 მგ დღეში ერთხელ ჯგუფების პაციენტების 78.7 % ( $p=0.002$ ) და 65.6 %, შესაბამისად, ჩაითვალა მოპასუხედ.

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

### **3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები**

იბანდრონის მჟავას ფარმაკოლოგიური ეფექტი პიდაპირ დაკავშირებული არ არის პლაზმაში მის რეალურ კონცენტრაციასთან. ეს ნაჩვენებია იყო ცხოველებში და ადამიანებში ჩატარებულ სხვადასხვა კვლევაში. სადაც დადასტურებული იყო იბანდრონის მჟავის დღეში ერთხელ და წყვეტილი რეჟიმების მსგავსი ეფექტურობა, რაც შედეგობდა წამლის მიღებისგან თავისუფალი რამდენიმე კვირიანი ინტერვალებისგან (მინიმუმ 6 კვირა ვირთაგვებში, 11 კვირა ძაღლებში, 30 დღე მამუნებში და 9,5 კვირა ადამიანებში) და სადაც ამ პერიოდების განმავლობაში ერთნაირი საბოლოო დოზა იყო მიცემული.

#### **3.2.1 აბსორბცია**

პერორალური მიღების შემდეგ იბანდრონის მჟავის აბსორბცია სწრაფად ხდებოდა ზედა განსტონტესტინურ ტრაქტში. პლაზმაში კონცენტრაციის 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 აბსოლიტური ბიომეღწევადობა დაახლოებით 0,6% იყო. აბსორბციის სისწრაფე იცვლებოდა როცა მიღება ხდებოდა საკვებთან ან სასმელთან (წყლის გამოკლებით) ერთად. იბანდრონის მჟავის ბიომეღწევადობა დაახლოებით 90 %-ით მცირდებოდა სტანდარტულ საუზმესთან ერთად მიღებისას უზმოზე მიღებასთან შედარებით. ბიომეღწევადობა არ იცვლება მნიშვნელოვნად როცა იბანდრონის მჟავის მიღება ხდება კვებამდე 60 წთ-ით ადრე. როგორც ბიომეღწევადობა ასევე BMD-ის ზრდა მცირდება თუ საჭმელის ან სასმელის მიღება ხდება ბონვივას მიღებიდან 60 წთ-მდე ადრე.

#### **3.2.2 დისტრიბუცია (განაწილება)**

საწყისი სისტემური ექსპოზიციის შემდეგ, იბანდრონის მჟავა სწრაფად უკავშირდება ძვლებს ან გამოიყოფა შარდში. ადამიანებში, განაწილების საბოლოო მოცულობა 90 ლ მაინც არის და დოზის რაოდენობა რომელიც აღწევს ძვლებს შეფასებულია როგორც მოცირკულირე დოზის 40–50 %. ადამიანის პლაზმაში პროტეინებთან შეკავშირება დაბალია (თერაპიულ კონცენტრაციებში შეკავშირებულია დაახლოებით 85 %). შესაბამისად სხვა წამლებთან ურთიერთქმედების შესაძლებლობა ჩანაცვლების გამო ძალიან დაბალია.

#### **3.2.3 მეტაბოლიზმი**

მტკიცებულება, რომ იბანდრონის მჟავა მეტაბოლიზდება ცხოველებში ან ადამიანებში წარმოდგენილი არ არის.

#### **3.2.4 ელემინაცია (გამოყოფა)**

იბანდრონის მჟავის შეწოვილი ნაწილი ცირკულაციას ტოვებს ძვლებში აბსორბციის გზით (40–50 %) და დარჩენილი ნაწილი გამოიყოფა უცვლელად თირკმელების საშუალებით. იბანდრონის მჟავის შეუწოველი ნაწილი გამოიყოფა უცვლელი სახით ფეკალიებთან ერთად.

ნახევრად დაშლის ზღვრები ფართოა და დამოკიდებულია ანალიზის მგძნობელობაზე, მაგრამ საბოლოოდ ნახევრად დაშლა ძირითადად 10–72 საათის

ზღვრებშია. პლაზმაში დონე სწრაფად ეცემა და აღწევს პიკურ დონის 10%-ს 3 და 8 საათში, შესაბამისად, ინტრავენური და პერორალური მიღებისას.

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 55–60 %-ს და დაკავშირებულია კრეატინინის კლირენსთან. მთლიან და თირკმლის კლირენსებს შორის განსხვავება ასახავს ძვლების მიერ ათვისებას.

### **3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში**

#### *გენდერი*

იბანდრონის მჟავის ბიომეღწევადობა 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 მწირია.

#### *პაციენტები თირკმლის უკმარისობით*

იბანდრონის მჟავის რენული კლირენსი პაციენტებში თირკმლის უკმარისობის სხვადასხვა ხარისხით ხაზოვნადაა დაკავშირებული კრეატინინის კლირენსთან (CLcr).

თირკმლის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის (CLcr  $\geq$  30 მლ/წთ) უკმარისობის დროს დოზის კორექცია საჭირო არ არის, რაც BM16549 კვლევაში იყო ნაჩვენები და სადაც პაციენტების უმეტესობა ამ კატეგორიებში ხვდებოდა.

პაციენტებში თირკმლის მძიმე უკმარისობით (CLcr  $\leq$  30 მლ/წთ), რომლებიც პერორალურად იღებდნენ იბანდრონის მჟავას 10 მგ 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 იბანდრონის მჟავის კლირენსი 44 მლ/წთ–მდე დაქვეითდა. იმ პაციენტებში რომლებსაც ჰქონდათ თირკმლის მძიმე უკმარისობა, 0.5 მგ–ის ი.ვ. მიღების შემდეგ, სრული, რენული და არარენული კლირენსი, შესაბამისად, შემცირდა, 67%-ით, 77 %-ით და 50 %-ით. თუმცა ექსპოზიციის გაზრდასთან ასოცირებული ამტანობის შემცირება არ დაფიქსირებულა.

#### *პაციენტები ღვიძლის უკმარისობით*

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 თირკმლით ექსკრეციის და ძვლების მიერ შეწოვის გზით ხდება. ამრიგად, ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში დოზის კორექცია საჭირო არ არის. უფრო მეტიც, თერაპულ კონცენტრაციებში იბანდრონის მჟავის პროტეინებთან შეკავშირება

დაბალია (85%), ღვიძლის მძიმე დაავადებების დროს არსებული ჰიპოპროტეინემია არ უნდა იწვევდეს პლაზმაში თავისუფალი წამლის კონცენტრაციის კლინიკურად ნიშნულოვან ზრდას.

### *ხანდაზმულები*

მულტივარიანტული ანალიზით, რომელიმე შესაწავლილი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრისთვის ასაკი დამოუკიდებელი ფაქტორს არ წარმოადგენს. რადგან თირკმლის ფუნქცია ასაკთან ერთად ქვეითდება, ესაა ერთადერთი გასათვალისწინებელი ფაქტორი (იხ. თავი *პაციენტები თირკმლის უკმარისობით*).

### *ბავშვები*

18 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებში ბონვივას გამოყენებაზე მონაცემები არ არის მოწოდებული.

## **3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება**

ცხოველებში ტოქსიური ეფექტები ისეთი ექსპოზიციის დროს ჩნდება, რომელიც მნიშვნელოვნად აღემატება ადამიანის მაქსიმალურ ექსპოზიციას. რაც მიუთითებს, რომ ის კლინიკურ პრაქტიკაში უმნიშვნელოა.

### **3.3.1 კარცინოგენობა**

მითითებები კარცინოგენულ პოტენციალზე წარმოდგენილი არ არის.

### **3.3.2 მუტაგენობა**

მითითებები გენოტოქსიურ პოტენციალზე წარმოდგენილი არ არის.

## **4. ფარმაცევტული მახასიათებლები**

### **4.1 შემავსებლების ჩამონათვალი**

#### **ტაბლეტის გული**

ლაქტოზას მონოჰიდრატი	Ph. Eur./NF
პოვიდინი	Ph. Eur./USP
ცელულოზა, მიკროკრისტალინი	Ph. Eur./NF
კროსპოვიდონი	Ph. Eur./NF
სტეარინის მჟავა, გაწმენდილი	Ph. Eur./NF
სილიკა, კოლოიდური ანჰიდრატი	Ph. Eur./NF

#### **ტაბლეტის გარსი**

ჰიპრომელოზა	Ph. Eur./USP
ტიტანის დიოქსიდი	Ph. Eur./USP
ტალკი	Ph. Eur./USP
მაკროგოლი, 6,000	Ph. Eur./NF

### **4.2 შენახვის პირობები**

შენახეთ 30°C-ზე დაბალ ტემპერატურაზე.

#### **4.3 გამოყენებასთან, მოპრეობასთან და გადაგდებასთან დაკავშირებული სპეციალური ინსტრუქციები**

მედიკამენტი არ უნდა გამოვიყენოთ შეფუთვაზე მითითებული ვადის გასვლის შემდეგ (EXP).

*გამოყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტის გადაგდება*

მინიმალურად უნდა მოხდეს პრეპარატის გარემოში მოხვედრა. პრეპარატი არ უნდა გავატანოთ წყალს და საყოფაცხოვრებო ნაგავს. თუ შესაძლებელია, გამოყენებული უნდა იქნას ე.წ. “შემგროვებელი სისტემები”.

#### **4.4 შეფუთვა**

შემოგარსული ტაბლეტი 150 მგ

მეტიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისგან დაცულ ადგილას
--

Current at March 2012

დამზადებულია შვეიცარიაში F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel მიერ.