

ბონდრონატი®

იბანდრონის მჟავა

1. აღწერილობა

1.1 მედიკამენტის თერაპიულ/ფარმაკოლოგიური კლასი

ბიფოსფონატი

1.2 დოზირების ფორმის სახეობა

საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატი ამპულებში

1.3 მიღების გზა

ინტრავენური

1.4 სტერილობა/რადიაქტიურობა

არ მიესადაგება

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: იბანდრონის მჟავა, ნატრიუმის მარილი, მონოჰიდრატი
ფლაკონები წარმოდგენილია შემდეგი ფორმებით:

ფორმა	იბანდრონის მჟავა, მონონატრიუმის მარილი, მონოჰიდრატი	იბანდრონის მჟავა
2 მგ/2 მლ ფლაკონი	2.25 მგ	2 მგ
6 მგ/6 მლ ფლაკონი	6.75 მგ	6 მგ

შემავსებლები: იხილეთ შემავსებლების ჩამონათვალის 4.1 თავი.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენება(ები)

ბონდრონატი განკუთვნილია:

- ძვლის მეტასტაზური დაავადების სამკურნალოდ, ავთვისებიანი დაავადებების – ჩონჩხის მხრივ გართულებების რისკის, მათ შორის ჰიპერკალცემიის, ტკივილის შესამცირებლად, ძვლის მტკივნეული

დაზიანებები და იმპუნდანსური მოტეხილობების გამო რადიოთერაპიის საჭიროებისა და მოტეხილობების რისკის შესამცირებლად

- სიმსივნით გამოწვეული ჰიპერკალცემია

2.2 დოზირება და მიღების წესი

სტანდარტული დოზირება

ძვლის მეტასტაზური დაავადების მკურნალობა

ინტრავენური: ძვლის მეტასტაზური დაავადებისას რეკომენდირებულია მედიკამენტის 6 მგ დოზის ინტრავენურად მიღება ყოველ 3–4 კვირაში. დოზის მიღება უნდა მოხდეს სულ მცირე 15 წუთის განმავლობაში. ინფუზიისას ფლაკონ(ებ)ის შიგთავსი უნდა დაემატოს ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარს ან 5% დექსტროზის ხსნარს. ძვლის მეტასტაზური დაავადებისას ზუსტი ინტრავენური დოზირებისათვის იხილეთ დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები, თავი 2.2.1.

სიმსივნით გამოწვეული ჰიპერკალცემიის მკურნალობა

ბონდრონატით მკურნალობის დაწყებამდე უნდა მოხდეს პაციენტის შესაბამისი რეჰიდრირება 0.9% ნატრიუმის ქლორიდით. განსაკუთრებული მნიშვნელობა უნდა მიექცეს ჰიპერკალცემიის სიმწვავეს და აგრეთვე სიმსივნის სახეობას. საერთოდ, ჰიპერკალცემიის ჰუმორალური სახეობით დაავადებულ პაციენტებთან შედარებით ძვლის ოსტეოლიზური მეტასტაზების მქონე პაციენტებს ესაჭიროებათ შედარებით მცირე დოზა. მძიმე ჰიპერკალცემიით დაავადებული პაციენტების უმრავლესობის შემთხვევაში (ალბუმინ–კორეგირებული შრატის კალციუმი * ≥ 3 მმოლ/ლ ან ≥ 12 მგ/დლ) ადექვატური ერთჯერადი დოზა იქნება 4 მგ. ზომიერი ჰიპერკალცემიით დაავადებული პაციენტების შემთხვევაში (ალბუმინ–კორეგირებული შრატის კალციუმი* ≥ 3 მმოლ/ლ ან ≥ 12 მგ/დლ) ეფექტური იქნება 2 მგ დოზა. კლინიკურ კვლევებში გამოყენებულ დოზებს შორის ყველაზე მაღალი იყო 6 მგ დოზა, თუმცა აღნიშნულ დოზას არ მოაქვს შემდგომი სარგებელი ეფექტურობის კუთხით.

* შენიშვნა: ალბუმინ–კორეგირებული შრატის კალციუმი (მმოლ/ლ)

$$= \text{შრატის კალციუმი (მმოლ/ლ)} - [0.02 \times \text{შრატი (გ/ლ)}] + 0.8 \text{ ან}$$

$$\text{ალბუმინ–კორეგირებული შრატის კალციუმი (მგ/დლ)}$$

$$= \text{შრატის კალციუმი (მგ/დლ)} + 0.8 \times [4 - \text{ალბუმინ (გ/დლ)}]$$

ალბუმინ–კორეგირებული შრატის კალციუმის მმოლ/ლ საზომი ერთეულიდან მგ/დლ საზომ ერთეულში გადასაყვანად, გაამრავლეთ 4-ზე.

უმეტეს შემთხვევაში შრატის კალციუმის მომატებული დონე შესაძლოა შემცირდეს ნორმალურ ფარგლებამდე 7 დღის განმავლობაში. რეციდივის საშუალო დრომ (ალბუმინ-კორეგირებული შრატის კალციუმის განმეორებითი მომატება 3 მმოლ/ლ-ზე ზემოთ) შეადგინა 18-19 დღე 2 მგ და 4 მგ დოზებთან მიმართებაში. ხოლო 6 მგ დოზის შემთხვევაში რეციდივის მედიანურმა დრომ შეადგინა 26 დღე.

ჰიპერკალცემიის მეორე ინფუზია მიიღო პაციენტების შეზღუდულმა რაოდენობამ ($n=50$). განმეორებითი მკურნალობა შესაძლოა გათვალისწინებული იქნას განმეორებითი ჰიპერკალცემიის ან არასაკმარისი ეფექტურობის შემთხვევაში.

ბონდრონატის საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის მიღება უნდა მოხდეს ინტრავენური ინფუზიის სახით. აღნიშნული მიზნის მისაღწევად, ფლაკონის შიგთავსი უნდა დაემატოს 500 მლ იზოტონურ ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარს (ან 500 მლ 5% დექსტროზის ხსნარს) და აღნიშნულის გადასხმა უნდა მოხდეს 1-2 საათის განმავლობაში.

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტები

არ არის მოსალოდნელი დოზირების კორეგირების საჭიროება *(იხილეთ ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციაში თავი 3.2.5).*

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტები

საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატი ძვლის მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტებისათვის:

თირკმლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტებისათვის ($CL_{Cr} \geq 50$ და < 80 მლ/წთ) მიმართებაში არ არის საჭირო დოზირების რეგულირება. თირკმლის ზომიერი უკმარისობის მქონე პაციენტებთან ($CL_{Cr} \geq 30$ და < 50 მლ/წთ) ან თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებთან ($CL_{Cr} < 30$ მლ/წთ) მიმართებაში, რომლებიც გადიან მკურნალობას ჩონჩხოვანი მოვლენების პროფილაქტიკის მიზნით, აგრეთვე მკერდის სიმსივნით დაავადებულ და ძვლის მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტებში გამოყენებული უნდა იქნას დოზირებასთან დაკავშირებული შემდეგი რეკომენდაციები *(იხილეთ გამსაკუთრებული პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკის 3.2.5. თავი).*

კრეატინინის კლირენსი (მლ/წთ)	დოზირება / ინფუზიის ხანგრძლივობა ¹	ინფუზიის მოცულობა ²
≥50 CLcr <80	6 მგ / 15 წუთი	100 მლ
≥30 CLcr <50	4 მგ / 1 საათი	500 მლ
<30	2 მგ / 1 საათი	500 მლ

¹ გამოყენება ყოველ 3 – 4 კვირაში

² 0.9% ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარი ან 5% გლუკოზის ხსნარი

არ განხორციელებულა 15 წუთიანი ხანგრძლივობის ინფუზიის კვლევა CLcr <50 სიმსივნით დაავადებულ პაციენტებში.

ხანდაზმულები

დოზის კორექტირება საჭირო არ არის.

ბავშვები

18 წლამდე პაციენტებში უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

2.3 უკუჩვენებები

ამჟამად წარმოდგენილი საინფუზიო ხსნარი ბონდრონატი უკუნაჩვენებია შემდეგი დაავადებების მქონე პაციენტებისათვის:

- ჰიპოკალცემია (იხილეთ გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომების 2.4 ნაწილი)
- იბანდრონის მჟავის ან მისი რომელიმე შემავსებლის მიმართ არსებული ზემოქმედება

2.4 გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

დაუშვებელია ბონდრონატის გამოყენება ბავშვებში არასაკმარისი კლინიკური გამოცდილების გამო.

ბონდრონატის თერაპიის დაწყებამდე უნდა მოხდეს ჰიპოკალცემიისა და ძვლის და მინერალური მეტაბოლიზმის სხვა მოშლილობების ეფექტური მკურნალობა. ყოველი პაციენტისათვის მნიშვნელოვანია კალციისა და „დ“ ვიტამინის მიღება. არასრულყოფილი საკვების მიღების შემთხვევაში პაციენტებმა უნდა მიიღონ კალციუმის ან „დ“ ვიტამინის დამატებითი ადექვატური დოზა. შესაძლოა გამოვლინდეს ჰიპოკალცემია და შესაბამისად კორექტირებულ უნდა იქნას პაციენტის შრატის კალციუმის დონე.

აღნიშნული მიზნებისათვის არ არის რეკომენდირებული პრეპარატის ინტრა-არტერიული მიღება, ისევე, როგორც პარავენურმა გამოყენებამ შესაძლოა

გამოიწვიოს ქსოვილის დაზიანება. ბონდრონატის საინფუზიო ხსნარის გამოყენებისას განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს, რომ აღნიშნული განხორციელდეს ინტრავენურად.

ანაფილაქსიური რეაქციის/შოკის შემთხვევები ლეტალური შედეგის ჩათვლით დაფიქსირდა იბანდრონის მჟავის ინტრავენურად მიმღებ პაციენტებში.

ბონდრონატის ინტრავენურად გამოყენებისას ხელმისაწვდომი უნდა იყოს სათანადო სამედიცინო დახმარება და უზრუნველყოფილი მონიტორინგი. თუ განვითარდა ანაფილაქსიური ან სხვა ჰიპერმგრძნობელობის/მწვავე ალერგიული რეაქცია დაუყოვნებლივ შეწყვიტეთ ინფუზია და დაიწყეთ შესაბამისი მკურნალობა.

ბიოფოსფონატებით ნამკურნალებ პაციენტებში დაფიქსირდა ყბის ოსტეონეკროზი (ONJ). შემთხვევების უმეტესობა მოდიოდა კიბოთი დაავადებულ პაციენტებზე, რომლებიც გადიოდნენ სტომატოლოგიურ პროცედურებს, თუმცა ზოგიერთი შემთხვევა დაფიქსირდა პოსტმენოპაუზური ოსტეოპოროზის ან სხვა დიაგნოზის მქონე პაციენტებში. ONJ ცნობილი რისკ ფაქტორები მოიცავენ კიბოს, თანმდევ თერაპიას (მაგ.: ქიმიოთერაპია, რადიოთერაპია, კორტიკოსტეროიდები) და დაავადების თანმხლებ დარღვევებს (მაგ.: ანემია, კოაგულოპათია, ინფექცია, ადრე არსებულ სტომატოლოგიურ დაავადებებს). შემთხვევების უმრავლესობა დაფიქსირდა ბიოფოსფონატების ინტრავენური გზით მიმღებ პაციენტებში, თუმცა რამდენიმე შემთხვევა აგრეთვე დაფიქსირდა მედიკამენტის პერორალური გზით მიმღებ პაციენტებშიც.

იმ პაციენტებში, რომელთაც ბიოფოსფონატების თერაპიის დროს განუვითარდათ ყბის ოსტეონეკროზი, შესაძლოა სტომატოლოგიურმა ქირურგიამ გამოიწვიოს მდგომარეობის გაუარესება. იმ პაციენტებთან დაკავშირებით, რომლებსაც ესაჭიროებათ სტომატოლოგიური პროცედურები, არ არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვითაც ვივარაუდებთ, რომ ბიოფოსფონატების მკურნალობის შეწყვეტა ამცირებს თუ არა ONJ რისკს. მკურნალი ექიმის კლინიკური შეფასებამ უნდა განსაზღვროს თითოეული პაციენტის მართვის გეგმა ინდივიდუალურ სარგებელზე/რისკის შეფასებაზე დაყრდნობით.

ძუძუს კიბოს შედეგად ძვლის მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტების კლინიკური პლაცებო-კონტროლირებადი, რანდომიზებული კლინიკური კვლევების შედეგად, ბონდრონატის ხანგრძლივ ვადიანი თერაპიის შემდგომ არ დაფიქსირებულა თირკმლის ფუნქციის გაუარესება. თუმცა, ცალკეული პაციენტების კლინიკური შეფასების თანახმად რეკომენდირებულია ბონდრონატით ნამკურნალები პაციენტების თირკმლის ფუნქციის, შრატის კალციუმის, ფოსფატის და მაგნიუმის მონიტორინგი.

გულის უკმარისობის რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტების შემთხვევაში თავიდან უნდა იქნას აცილებული ჰიპერჰიდროზი.

იხილეთ თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები, საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატი ძვლის მეტასტაზური დაავადებების მქონე პაციენტებისათვის.

2.4.2 მანქანის მართვისა და გამოყენების უნარი

არ ჩატარებული კვლევები ავტომანქანების მართვასა და გამოყენებაზე ზემოქმედების შესახებ.

2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა სამედიცინო პრეპარატებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

წამალთაშორის ურთიერთქმედება

მრავლობითი მიელომის მქონე პაციენტებში მელფალანთან/პრედნიზოლონთან ერთად მიღების შემთხვევაში ურთიერთქმედება არ დაფიქსირებულა.

პოსტმენოპაუზურ პერიოდში მყოფ ქალებში ურთიერთქმედების კვლევებისას გამოვლენილი იქნა ტამოქსიფენთან ან ჰორმონების ჩანაცვლების თერაპიასთან (ესტროგენი) ურთიერთქმედების პოტენციალის არარსებობა.

კლინიკური კვლევებისას ბონდრონატის გამოყენება განხორციელდა ტრადიციულად გამოყენებად კიბოს საწინააღმდეგო აგენტებთან, შარდმდენებთან, ანტიბიოტიკებთან და ანალგეტიკებთან ერთად. აღნიშნული კვლევების დროს კლინიკურად გამოვლენილი ურთიერთქმედება არ გამოვლენილა.

ჯანმრთელ მოხალისე მამაკაცებში და პოსტმენოპაუზის მქონე ქალებში, ინტრავენურად მიღებულმა რანიტიდინმა გამოიწვია იბანდრონის მჟავის დაახლოებით 20% ბიოშელწევადობა (რაც ექცევა იბანდრონის მჟავას ბიოშელწევადობის ნორმის ფარგლებში). აღნიშნული სავარაუდოდ გამოწვეულ იქნა კუჭის დაქვეითებული მჟავიანობით. თუმცა, ბონდრონატის H₂-ანტაგონისტებთან ან იმ სხვა მედიკამენტებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც ზრდიან კუჭის pH-ს, არ არის საჭირო დოზის კორექცია.

მიდრეკილებასთან დაკავშირებით არ არის სავარაუდო მედიკამენტის კლინიკური მნიშვნელობის მქონე ურთიერთქმედება. იბანდრონის მჟავის გამოყოფა ხდება მხოლოდ თირკმლიდან გამოყოფით და იგი არ განიცდის არანაირი სახის ბიოტრანსფორმაციას. გამოყოფის გზა, როგორც ჩანს, არ მოიცავს სხვა მედიკამენტების სეკრეციაში ჩართულ მჟავის ან საბაზისო გადამცემ სისტემას. დამატებით, იბანდრონის მჟავა არ ახდენს ადამიანის თირკმლის P450 ფერმენტების ინჰიბირებას და აგრეთვე მას არ

განუხორციელება ვირთხებში თირკმლის ციტოქრომ P450 სისტემის სტიმულირება. პლაზმა პროტეინის ბმის უნარი დაბალია თერაპიული კონცენტრაციების დროს და ამიტომაც ნაკლებად სავარაუდოა იბანდრონის მჟავის მიერ სხვა ფარმაცოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ჩანაცვლება.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

C კატეგორიის ორსულობა

ბონდრონატი არ უნდა იქნეს გამოყენებული ორსულობის დროს.

რეპროდუქციულ კვლევებში იბანდრონის მჟავის 1.2 მგ/კგ/დღიურმა ინტრავენურმა დოზამ დააქვეითა რეპროდუქციის უნარი მდედრ ვირთხებში და შეამცირა მიმაგრების ადგილები 1.0-დან 16.0 მგ/კგ/დღიური პერორალური დოზის და 1.2 მგ/კგ/დღიური ინტრავენური დოზის გამოყენებისას. ხოლო 5.0–დან 20 მგ/კგ/დღიურ პერორალურ დოზაზე და 0.05-დან 0.5 მგ/კგ/დღეში იბანდრონის მჟავას ინტრავენურმა დოზამ მოახდინა ზემოქმედება ბუნებრივ მშობიარობაზე (დისტოცია). 10-დან 100 მგ/კგ/დღიური პერორალური გზით ან 1 მგ/კგ/დღიური ინტრავენური იბანდრონის მჟავის დოზით ნამკურნალებ ვირთხებში არ გამოვლენილა ემბრიონზე ტოქსიკური ან ტერატოგენული ზემოქმედების შემთხვევები. 20-მდე მგ/კგ/დღიური p.o. ან 0.07 მგ/კგ/დღიური ინტრავენური იბანდრონის მჟავის დოზით ნამკურნალებ ბოცვრებში არ გამოვლენილა ემბრიონ-ჩანასახზე ემბრიონზე ტოქსიკური ან ტერატოგენული ზემოქმედების შემთხვევები.

ორსულ ქალებში ბონდრონატის კლინიკური გამოცდილება არ არსებობს.

2.5.2 მეძუძური დედები

უცნობია ხდება თუ არა ბონდრონატის გამოყოფა დედის რძით. მეძუძურ ვირთხებში ინტრავენური გამოყენების შემდგომ ჩატარებულმა კვლევებმა გამოავლინა რძეში იბანდრონის მჟავას მცირე დოზის არსებობა.

ბონდრონატი არ უნდა იქნას გამოყენებული ლაქტაციის დროს.

2.5.3 გამოყენება ხანდაზმულებში

იხილეთ თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა ცალკეულ პოპულაციაში.

2.5.4 თირკმლის უკმარისობა

იხილეთ თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციაში.

2.5.5 ღვიძლის უკმარისობა

იხილეთ თავი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და თავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციაში.

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ავთვისებიანი სიმსივნით გამოწვეული ჰიპერკალცემიის მკურნალობა

1 ცხრილი მოიცავს კლინიკური კვლევის გვერდით მოვლენებს (n=352 პაციენტი), რა დროსაც ინტრავენური ბონდრონატი გამოყენებულ იქნა ავთვისებიანი ჰიპერკალცემიის სამკურნალოდ. დაჯგუფებულ იქნა 2 მგ და 4 მგ იბანდრონის მჟავის დოზების მიმდინარე კვლევების მონაცემები. მოვლენები ჩაწერილია მიზეზობრივი კავშირის განსაზღვრის მიუხედავად.

ცხრილი 1 იმ პაციენტთა პროცენტული მაჩვენებელი $\geq 5\%$ სიხშირით, რომლებმაც განაცხადეს გვერდითი მოვლენების შესახებ კლინიკური კვლევებისას ბონდრონატით მკურნალობის შემდგომ

გვერდითი მოვლენები	რაოდენობა (%)
სხეული მთლიანად	
ცხელება	39 (11.1)

ძვლის მეტასტაზური დაავადების მკურნალობა

ცხრილი 2 მოიცავს პილოტური ინტრავენური III ფაზის კვლევის მედიკამენტის გვერდით მოვლენებს, რომლებიც დისტანციურად, სავარაუდოდ ან შესაძლოა დაკავშირებულია საკვლევ მედიკამენტთან $\geq 5\%$ სიხშირით იმ პაციენტებში, რომლებიც 4-კვირიანი შუალედით მკურნალობდნენ ინტრავენური ბონდრონატის 6.0 მგ დოზით.

გვერდითი რეაქციები, რომლებიც თანაბრად ხშირია აქტიურ და პლაცებო ნამკურნალებ პაციენტებში ან უფრო ხშირია პლაცებო-ნამკურნალებ პაციენტებში, იქნა გამორიცხული.

ცხრილი 2 დაკავშირებული გვერდითი წამლისმიერი მოვლენები $\geq 5\%$ სიხშირით და აღემატება პლაცებოს

გვერდითი წამლისმიერი მოვლენები	ი.ვ. პლაცებო n=157 პაციენტი ADR No. (%)	ბონდრონატის 6.0 მგ ი.ვ. დოზა n=152 პაციენტი ADR No. (%)
სხეული მთლიანად		
ასთენიური სინდრომი	8 (5.1)	10 (6.6)
გრიპის სინდრომი	2 (1.3)	8 (5.3)
საჭმლის მომნელებელი სისტემა		
დიარეა	1 (0.6)	8 (5.3)
ჩონჩხ-კუნთოვანი სისტემა		
მიალგია	6 (3.8)	8 (5.3)
ნერვული სისტემა		
თავის ტკივილი	4 (2.5)	9 (5.9)

2.6.2 პოსტ-მარკეტინგული გამოცდილება

დღეისათვის არ მოხსენებულა ბონდრონატის (1 მგ, 2 მგ და 4 მგ ინტრავენური ინფუზიის სახით) ინტრავენური გამოყენების პოსტ-მარკეტინგული გამოცდილების მონაცემები, რომლებსაც შეეძლოთ ბონდრონატის უსაფრთხოების არსებული პროფილისათვის ინფორმაციის დამატება.

ჩონჩხ-კუნთოვანი და შემაერთებული ქსოვილის დაავადებები:

იბანდრონის მჟავით ნამკურნალე პაციენტებში (იხილეთ თავი 2.4 გაფრთხილება და უსაფრთხოების ზომები) ძალიან იშვიათ შემთხვევაში დაფიქსირდა ყბის ოსტეონეკროზი.

თვალის დაავადებები:

ბიფოსფონატებთან, მათ შორის, იბანდრონის მჟავასთან მიმართებაში დაფიქსირდა თვალის ისეთი ანთებითი მოვლენები როგორიცაა უვეიტი, ეპისკლერიტი და სკლერიტი. რიგ შემთხვევებში აღნიშნული მოვლენები ვერ იქნა აღმოფხვრილი ბიფოსფონატების შეწყვეტამდე.

იმუნური სისტემის დაავადებები:

იბანდრონის მჟავით ნამკურნალებ პაციენტებში დაფიქსირდა ანაფილაქსური რეაქცია/შოკი, რაც აგრეთვე მოიცავდა ლეტალურ შედეგებს (*იხილეთ თავი 2.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები*).

2.7 დოზის გადაჭარბება

აქამდე არ დაფიქსირებულა ბონდრონატის (ორალური ან ინტრავენური მიღების გზით) დოზის გადაჭარბების შემთხვევა.

არ მოიპოვება განსაკუთრებული ინფორმაცია ბონდრონატის გადაჭარბებული დოზის მკურნალობის შესახებ. თუმცა, პერორალური დოზის გადაჭარბებულმა მიღებამ შესაძლოა გამოიწვიოს კუჭ-ნაწლავთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები, როგორიცაა მუცლის ტკივილი, გულმძარვა, საყლაპავის ანთება ან წყლული. ბონდრონატის შებოჭვის მიზნით შესაძლებელია რძის ან ანტაციდის მიცემა. საყლაპავის გაღიზიანების რისკის გამო არ უნდა იქნას პროვოცირებული ღებინება და პაციენტი უნდა დარჩეს ვერტიკალურ მდგომარეობაში.

ჰემოდიალიზის სტანდარტულ პროცედურებს შედეგად მოჰყვება იბანდრონის მჟავის მნიშვნელოვანი კლირენსი.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და შედეგები

3.1 ფარმაკოდინამიური თვისებები

იბანდრონის მჟავას ფარმაკოდინამიურ მოქმედება მდგომარეობს ძვლის რეზორბციის ინჰიბირება. *In vivo* იბანდრონის მჟავა აღკვეთს ექსპერიმენტულად გამოწვეულ ძვლის დესტრუქციას, რაც თავის მხრივ გამოწვეულია გონადების ფუნქციის, რეტინოიდების, სიმსივნის ან სიმსივნის გამონადენის შეწყვეტით. ნორჩ (სწრაფად მზარდი) ვირთხებში აგრეთვე ინჰიბირებულ იქნა ენდოგენური ძვლის რეზორბცია, რამაც არანამკურნალებ ცხოველებთან შედარებით გამოიწვია ძვლის მასის მატება.

ცხოველთა მოდელები ადასტურებენ, რომ იბანდრონის მჟავა წარმოადგენს ოსტეოკლასტური მოქმედების დიდი სიმძლავრის მქონე ინჰიბიტორს. მოზარდ ვირთხებში არ გამოვლენილა მინერალიზაციის შემცირების

შემთხვევა სიმსივნესთან დაკავშირებული ოსტეოლიზის სამკურნალოდ საჭირო დოზაზე 500-ჯერ დიდი დოზის შემთხვევაშიც კი. ძვლის მეტასტაზური დაავადების ცხოველური მოდელის შემთხვევაში იბანდრონის მჟავამ არამხოლოდ აღკვეთა ძვლის ახალი მეტასტაზების წარმოქმნა, არამედ მან აგრეთვე ჩაახშო უკვე არსებული მეტასტაზების პროგრესირება, რომლებიც გამოწვეული იყო ადამიანის ძუძუს კიბოს უჯრედებით. სიმსივნის საწინააღმდეგო პირდაპირი ეფექტები აგრეთვე დემონსტრირებულ იქნა ლაბორატორიულ ვირთხებზე და *in vitro*.

ძვალშიდა უოკერის სიმსივნის მოდელში ტრაბეკულური მთლიანობის და კორტიკალური ძვლის დესტრუქცია სრულად იქნა ინჰიბირებული იბანდრონის მჟავას მიერ. იბანდრონის მჟავის კანქვეშა მოდელით აგრეთვე განხორციელდა ჰიპერკალციურიის და ძვლის დაჩქარებული რეზორბციის შეჩერება. აღნიშნული შედეგები პირდაპირ იყო დაკავშირებული ძვლის რეზორბციის ოსტეოკლასტების რაოდენობისა და შარდის მარკერების ცვლილებებთან. ყოველ მოდელში სასარგებლო შედეგები მეტად მნიშვნელოვანია მკურნალობის შეძლებისდაგვარად ადრეულ ეტაპზე დაწყების შემთხვევებში, რაც უკვე ნაჩვენებია იქნა MCF-7 თავგების მოდელში ოსტეოსკლეროტიკული მეტასტაზების შემცირებით. ანტიმეტასტაზური თვისებები შესაძლოა განმარტებულ იქნას ძვლის მატრიციდან სიმსივნის ზრდის ფაქტორის ოსტეოკლასტის შუამავლობით მიმდინარე სეკრეციით. *In vitro*, ძვლის შრეების იბანდრონის მჟავით წინასწარი მკურნალობის შედეგად ინჰიბირებულ იქნა სიმსივნური უჯრედების მიმაგრება და გავრცელება და აგრეთვე სიმსივნური უჯრედების ინვაზია. სიმსივნურ უჯრედებთან ერთად არანამკურნალებ ძვლის ნაწილებზე იბანდრონის მჟავამ გვიჩვენა დამატებითი ეფექტები ისეთ ციტოტოქსიკური აგენტებთან, როგორიცაა ტაქსოიდი.

ძვლის მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტების კლინიკურმა კვლევებმა გვიჩვენა ძვლის ოსტეოლიზის შეჩერების ეფექტი, რაც გამოხატული იქნა ძვლის რეზორბციის მარკერების მეშვეობით და ჩონჩხის მხრივ მოვლენებზე დოზაზე დამოკიდებული შედეგით.

სიმსივნით გამოწვეული ჰიპერკალცემიის მქონე პაციენტების კლინიკურმა კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ იბანდრონის მჟავას ინჰიბირების ეფექტი სიმსივნით გამოწვეულ ოსტეოლიზთან, კერძოდ კი სიმსივნით გამოწვეულ ჰიპერკალცემიასთან მიმართებაში ხასიათდება შრატის კალციუმისა და შარდის კალციუმის გამოყოფის შემცირებით.

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

იბანდრონის მჟავა წარმოადგენს ძლიერმოქმედ ბიფოსფონატს, რომელიც განეკუთვნება აზოტის შემცველი ბიფოსფონატების ჯგუფს, რომელიც მოქმედებს ძვლოვან ქსოვილზე და სპეციფიურად აინჰიბირებს ოსტეოკლასტის მოქმედებას. იგი არ ახდენს ზეგავლენას ოსტეოკლასტის

ჩართვაზე. იბანდრონის მჟავის შერჩევითი მოქმედება ძვლის ქსოვილზე ეფუძნება აღნიშნული შემადგენლობის მაღალ მსგავსებას ჰიდროქსიაპატიტთან, რომელიც წარმოადგენს ძვლის მინერალურ მატრიცას.

იბანდრონის მჟავა ამცირებს ძვლის რეზორბციას ძვლის ფორმირებაზე პირდაპირი ზემოქმედების გარეშე.

ავთვისებიანი დაავადებით გამოწვეულ ძვლის რეზორბციას ახასიათებს ძვლის გადაჭარბებული რეზორბცია, რომელიც არ ბალანსდება ძვლის სათანადო ოსტეოგენეზით. იბანდრონატი შერჩევითად ახდენს ოსტეოკლასტის მოქმედების შეჩერებას, რითაც მცირდება ძვლის რეზორბცია და შესაბამისად მცირდება ავთვისებიანი დაავადებით გამოწვეული ჩონჩხის მხრივ გართულებები.

3.1.2 კლინიკური / ეფექტურობის კვლევები

ძვლის მეტასტაზური დაავადების მკურნალობა

ძუძუს კიბოდან გამომდინარე ძვლის მეტასტაზური დაავადების მკურნალობა ბონდრონატის 50 მგ აბებით შეფასებულ იქნა ორ რანდომიზებულ პლაცებო-კონტროლირებად III ფაზის კვლევაში, რომლის ხანგრძლივობა 96 კვირა იყო. ძუძუს კიბოთი დაავადებული და რადიოლოგიურად დადასტურებული ძვლის მეტასტაზების მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტები რანდომიზებულნი იქნენ პლაცებოს (277 პაციენტი) ან ბონდრონატის 50 მგ დოზის (287 პაციენტი) მიმღებ ჯგუფებში. პირველადი ერთობლივი საბოლოო წერტილი, ჩონჩხის ავადობის პერიოდის სიხშირე (SMPR) ეფუძნებოდა ძვლის რადიოთერაპიას, ქირურგიულ ჩარევას მოტეხილობებთან დაკავშირებით და ვერტებრალური და არავერტებრალური მოტეხილობების შემთხვევებს. აღნიშნული კვლევების მეშვეობით მოპოვებული მონაცემებით მოხდა პლაცებოსთან შედარებით ბონდრონატის მნიშვნელოვანი პრიორიტეტის დემონსტრირება SMPR შემცირებასთან დაკავშირებით. პლაცებოსთან შედარებით ბონდრონატით ნამკურნალებ პაციენტებში აგრეთვე არსებობდა ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენები (SRE) განვითარების შემცირებული რისკი. აღნიშნული კვლევების შედეგები შეჯამებულია ქვემოთ. დამატებით, ინტრავენურად გამოყენებული ბონდრონატის 6 მგ დოზა შეფასებულ იქნა ერთ რანდომიზებულ პლაცებო-კონტროლირებად III ფაზის კვლევაში, რომლის ხანგრძლივობამაც შეადგინა 96 კვირა; აღნიშნული კვლევის საბოლოო წერტილის იდენტური იყო. ძუძუს კიბოთი დაავადებული და რადიოლოგიურად დადასტურებული ძვლის მეტასტაზების მქონე მდედრობითი სქესის პაციენტები რანდომიზებულნი იყვნენ პლაცებოს (158 პაციენტი) ან ბონდრონატის 50 მგ დოზის (154 პაციენტი) მიმღებ ჯგუფებში. შედეგები შეჯამებულია შემდეგ ცხრილში:

მკურნალობა	SMPR თითოეული პაციენტისათვის		SREs	
	სიხშირის შემცირება ვირთხებში პლაცებოსთან შედარებით	p-მაჩვენებელი	რისკის შემცირება პლაცებოსთან შედარებით (%)	p-მაჩვენებელი
შემოგარსული აბები (50 მგ დღეში)	0.16	0.041	38	0.003
ინტრავენური ინფუზია (6 მგ ყოველ 3-დან 4 კვირამდე)	0.29	0.004	40	0.003

მეორადი საბოლოო წერტილები მოიცავდა ძვლის ტკივილის, ცხოვრების ხარისხის შეფასებას და ძვლის რეზორბციის მარკერების განსაზღვრას შარდში. პლაცებოსთან შედარებით ბონდრონატმა გვიჩვენა აღნიშნული მაჩვენებლების გაუმჯობესება.

კვლევისას ბონდრონატის უსაფრთხოება შედარებულ იქნა ძუძუს კიბოთი დაავადებულ 130 პაციენტში 1 საათის ან 15 წუთის განმავლობაში განხორციელებული გადასხმისას. თირკმლის ფუნქციის მაჩვენებლებში განსხვავება არ დაფიქსირებულა. იბანდრონის მჟავას საერთო გვერდითი მოვლენების პროფილი 15 წუთიანი გადასხმის შემდგომ შეესაბამებოდა შედარებით ხანგრძლივი გადასხმების უსაფრთხოების ცნობილ პროფილს და 15 წუთიანი გადასხმის განმავლობაში არ გამოვლენილა უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული არანაირი ახალი საკითხი.

15 წუთიანი ხანგრძლივობის გადასხმის არ არის შესწავლილი კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ კრეატინინის კლირენსი <50 მლ/წთ.

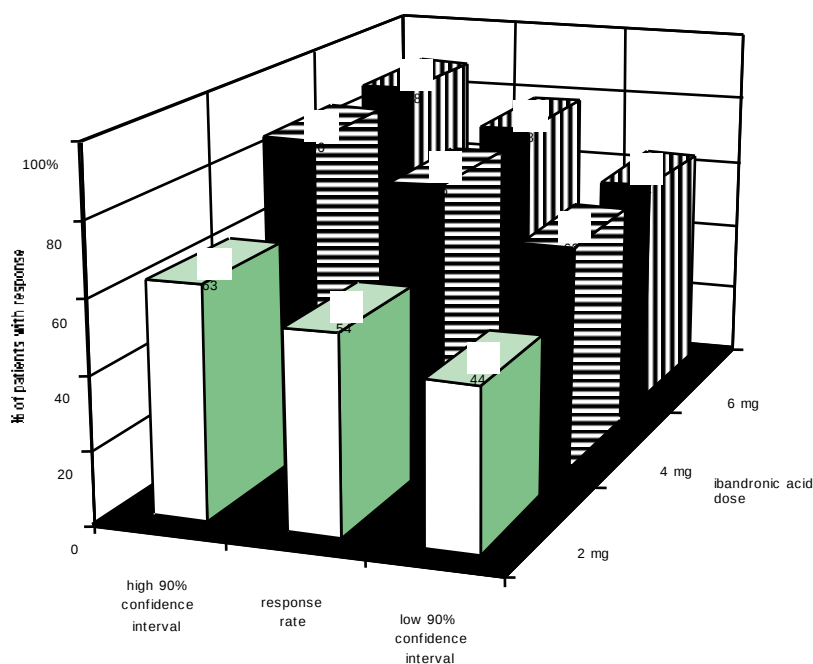
სიმსივნით ინდუცირებული ჰიპერკალცემიის მკურნალობა

ბონდრონატის კონცენტრატი საინფუზიო ხსნარისთვის:

კიბოსმიერი ჰიპერკალცემიის კლინიკური კვლევებით დემონსტრირებული იქნა, რომ იბანდრონის მჟავას ინჰიბიტორული ეფექტისათვის სიმსივნით

გამოწვეულ ოსტეოლიზზე და განსაკუთრებით სიმსივნით გამოწვეულ ჰიპერკალცემიაზე, ახასიათებს შრატის კალციუმისა და შარდის კალციუმის გამოყოფის შემცირება.

სათანადო რეჰიდრაციის შემდგომ ≥ 3.0 მმოლ/ლ ალბუმინ-კორეგირებული პაციენტების კლინიკური კვლევებით მკურნალობისათვის რეკომენდირებული დოზის ფარგლებში ნაჩვენები იქნა შემდეგი საპასუხო ნორმა შესაბამისი სანდოობის ინტერვალებით:



ნორმოკალცემიის მისაღწევად აღნიშნული პაციენტებისა და დოზების მედიანურმა დრომ შეადგინა 4-დან 7 კვირამდე. რეციდივის მედიანურმა დრომ შეადგინა 18-დან 26 დღემდე (ალბუმინ-კორეგირებული შრატის კალციუმის ხელახალი მატება 3.0 მმოლ/ლ-ს ზემოთ).

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

3.2.1 შეწოვა

იბანდრონის მჟავას შეთვისება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ზემო ნაწილში ხორციელდება სწრაფად პერორალური მიღების შემდგომ. დაფიქსირებული პლაზმას კონცენტრაციის მაქსიმუმმა მიაღწია 0.5 -დან 2 საათამდე (საშუალოდ 1 საათი) პერიოდს უზმოზე და აბსოლუტური ბიომეღწევადობა იყო დაახლოებით 0.6% . გაწოვის მოცულობა შემცირებულია საკვებთან ან სასმელთან ერთად (სასმელი წყლის გარდა) მიღების შემთხვევაში. უზმო

სუბიექტებთან შედარებით იბანდრონის მჟავას ჩვეულ საუზმესთან ერთად მიღების შემთხვევაში ბიოშელწევადობა მცირდება დაახლოებით 90%-ით. საკვებამდე 30 წუთით ადრე მიღების შემთხვევაში ბიოშელწევადობის შემცირება წარმოადგენს დაახლოებით 30%. საკვების მიღებიდან 60 წუთის შემდგომ იბანდრონის მჟავას მიღებისას ბიოშელწევადობის მნიშვნელოვანი შემცირება არ გამოვლენილა.

100 მგ-მდე დოზის პერორალური მიღებისა და 6 მგ-მდე ინტრავენური გამოყენების შემდგომ იბანდრონის მჟავას პლაზმა კონცენტრაცია გაიზარდა დოზის პროპორციულად.

ბიოშელწევადობა დაახლოებით 75%-ით შემცირდა ბონდრონატის აბების სტანდარტული საკვების მიღებიდან 2 საათის შემდგომ გამოყენებისას. აღნიშნულიდან გამომდინარე რეკომენდებულია აბების მიღება დილის უზმოზე და დოზის მიღების შემდგომ უზმო მდგომარეობა უნდა გაგრძელდეს სულ მცირე 30 წუთის განმავლობაში (*იხილეთ თავი 2.2 დოზირება და მიღების წესი*).

3.2.2 გავრცელება

პირველადი სისტემური ზემოქმედების შემდგომ იბანდრონის მჟავა სწრაფად ებმის ძვალს ან გამოიყოფა შარდთან ერთად. ადამიანებში აშკარა გავრცელების საბოლოო მოცულობა წარმოადგენს სულ მცირე 90 1 და ძვლამდე მიმღწევი დოზის რაოდენობა უნდა იყოს ცირკულირებადი დოზის 40-50%. პროტეინის ბმა ადამიანის პლაზმაში შეადგენს დაახლოებით 87% თერაპიული კონცენტრაციებისას და ამრიგად მედიკამენტების ჩანაცვლების შედეგად წამლების ურთიერთქმედების პოტენციალი საკმაოდ დაბალია.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

ცხოველებში ან ადამიანებში იბანდრონის მჟავას მეტაბოლიზმის შემთხვევები არ დაფიქსირებულა.

3.2.4 გამოყოფა

იბანდრონის მჟავას სისტემურად ხელმისაწვდომი წილი გამოდის ცირკულაციიდან ძვლის გაწოვის მეშვეობით (40-50%), ხოლო დარჩენილი წილი კი უცვლელი ფორმით გამოიყოფა ორგანიზმიდან თირკმლის მეშვეობით. იბანდრონის მჟავას არააბსორბირებული ნაწილი უცვლელი ფორმით გამოიყოფა ფეკალიების მეშვეობით.

დაფიქსირებული ნახევრად გამოყოფის პერიოდის ინტერვალი ფართოა და დამოკიდებულია დოზისა და მგრძნობელობის ანალიზზე, თუმცა საბოლოო ნახევრად გამოყოფის პერიოდი მერყეობს 10-60 საათამდე. თუმცა, პლაზმას ადრეული დონე ეცემა სწრაფად და ინტრავენური თუ პერორალური მიღებიდან 3 და 8 საათში აღწევს მაქსიმალური ნიშნულის 10%.

ოსტეოპოროზით დაავადებულ პაციენტებში 12 თვიანი ყოველდღიური ორალური დოზირების შემდგომ პლაზმაში აკუმულაცია 2-ჯერ ნაკლები იყო. ძვლის მეტასტაზური დაავადების მქონე პაციენტებში 48 კვირის განმავლობაში 4 კვირაში ერთხელ იბანდრონის მჟავას ინტრავენური გამოყენების შემდგომ არ გამოვლენილა სისტემური აკუმულირება.

იბანდრონის მჟავას საერთო კლირენსი დაბალია საშუალო ნიშნულით 84-160 მლ/წთ ინტერვალით. თირკმლის კლირენსი (დაახლოებით 60 მლ/წთ ჯანმრთელ პოსტმენოპაუზიან ქალებში) შეადგენს საერთო კლირენსის 50-60% და უკავშირდება კრეატინინის კლირენსს. ითვლება, რომ საერთო და თირკმლის კლირენსს შორის არსებული სხვაობა ასახავს ძვლის მიერ ათვისებულ ნაწილს.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეციალურ პოპულაციაში

სქესი

იბანდრონის მჟავას ბიოშელწევადობა და ფარმაკოკინეტიკა მსგავსია როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში.

რასა

იბანდრონის მჟავას მიმართ აზიელებისა და თეთრკანიანების რეაგირებას შორის მნიშვნელოვანი ეთნომორფიკი განსხვავების მტკიცებულება არ არსებობს. მხოლოდ აფრიკული წარმოშობის პაციენტებთან დაკავშირებით მოიპოვება ძალიან მწირი მონაცემები.

თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტები

თირკმლის უკმარისობის სხვადასხვა ხარისხით დაავადებული პაციენტების იბანდრონის მჟავასადმი ექსპოზიცია უკავშირდება კრეატინინის კლირენსს (CLcr).

თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (საშუალო CLcr = 21.2 მლ/წთ), რომლებიც იღებდნენ 2 მგ ერთჯერად დოზას (ინფუზია 15 წუთის განმავლობაში) საშუალო AUC_{0-24h} გაიზარდა 110%-ით ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით. ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით (საშუალო CLcr = 120 მლ/წთ) 6 მგ ერთჯერადი დოზის ინტრავენური მიღების შემდგომ (ინფუზიის ხანგრძლივობა 15 წუთი), საშუალო AUC_{0-24h} გაიზარდა 14%-ით და 86%-ით მსუბუქი (საშუალო CLcr = 68.1 მლ/წთ) და საშუალო (საშუალო CLcr = 41.2 მლ/წთ) თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში შესაბამისად.

თირკმლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტებში არ დაფიქსირებულა საშუალო C_{max} მატება, ხოლო აღნიშნული მაჩვენებელი 12%-ით გაიზარდა თირკმლის საშუალო უკმარისობის მქონე პაციენტებში. თირკმლის მსუბუქი

უკმარისობის მქონე პაციენტებისათვის ($CL_{Cr} \geq 50$ და < 80 მლ/წთ) დოზის რეგულირება აუცილებელი არ არის. რეკომენდებულია დოზის დარეგულირება თირკმლის საშუალო უკმარისობის ($CL_{Cr} \geq 30$ და < 50 მლ/წთ), თირკმლის მწვავე უკმარისობის ($CL_{Cr} < 30$ მლ/წთ) პაციენტებისათვის, რომლებიც გადიოდნენ მკურნალობას ჩონჩხის მხრივ მოვლენების აღკვეთის მიზნით და ძუძუს კიბოს და ძვლის მეტასტაზური დაავადებების მქონე პაციენტებთან მიმართებაში (იხილეთ ნაწილი 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები).

სტანდარტული 4 საათიანი ჰემოდიალიზის პროცედურის განმავლობაში ორგანიზმიდან გამოიდევენა იბანდრონის დაახლოებით 37%.

ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტები

ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტების ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები იბანდრონის მჟავასთან მიმართებაში არ მოგვეპოვება. ღვიძლს არ თამაშობს მნიშვნელოვან როლს იბანდრონის მჟავას კლირენსთან დაკავშირებით, ვინაიდან არ ხდება მისი მეტაბოლიზმი და აღნიშნული გამოიყოფა თირკმლის და ძვლის ათვისების მეშვეობით. აღნიშნულიდან გამომდინარე ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებთან დაკავშირებით დოზის დარეგულირება საჭირო არ არის. აგრეთვე, იბანდრონის მჟავას პროტეინის ბმა დაბალია თერაპევტულ კონცენტრაციაში (85%), ღვიძლის მწვავე უკმარისობის დროს ჰიპოპროტეინემია ნაკლებად იწვევს პლაზმის კონცენტრაციის მნიშვნელოვან მატებას.

ხანდაზმულები

მრავალპარამეტრიანი ანალიზისას ასაკი არ აღმოჩნდა შესწავლილი ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების რომელიმე დამოუკიდებელი ფაქტორი. ასაკთან ერთად მცირდება თირკმლის ფუნქციაც და აღნიშნული წარმოადგენს ერთადერთ გასათვალისწინებელ ფაქტორს.

ბავშვები

18 წლამდე ასაკის პაციენტებში ბონდრონატის გამოყენების მონაცემები არ მოგვეპოვება.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

როგორც სხვა ბიფოსფონატების შემთხვევაში, ღვიძლი აღნიშნულ შემთხვევაშიც იდენტიფიცირებულია როგორც ორგანიზმის ტოქსიკურობის პირველადი სამიზნე. ღვიძლის კლინიკურად რელევანტური ცვლილებები ცხოველებში დაფიქსირდა 3-ჯერ მეტი ხარისხით ადამიანის მაქსიმალურ ექსპოზიციასთან შედარებით (ინტრავენური მიღების შემდგომ პლაზმის

პიკურ კონცენტრაციაზე დაყრდნობით), რაც მიუთითებს კლინიკური გამოყენების უსაფრთხოების საკმარის მარჯაზე .

3.3.1 კანცეროგენობა

კანცეროგენულობის პოტენციალის ნიშანი არ ყოფილა გამოვლენილი.

3.3.2 მუტაგენობა

გენოტოქსიკური პოტენციის მაჩვენებელი გამოვლენილი არ ყოფილა.

3.3.3 ფერტილობის დაქვეითება

ფერტილობის კვლევებში იბანდრონის მჟავამ გამოიწვია ფერტილობის დაქვეითება მდებარე ვირთხებში 1.2 მგ/კგ/დღიური ინტრავენური დოზის შემთხვევაში და შეამცირა ინპლანტაციის ადგილები 1.0-დან 15 მგ/კგ/დღიური და 1.2 მგ/კგ/დღიური დოზის ინტრავენურად მიღების შემთხვევაში.

3.3.4 ტერატოგენობა

იბანდრონის მჟავას პერორალური ან ინტრავენური დოზის მიღების შემდგომ ვირთხებში და ბოცვრებში პირდაპირი ემბრიოტოქსიკურობა ან ტერატოგენური ეფექტები არ გამოვლენილა.

3.3.5 სხვა

ვირთხებში რეპროდუქციულობის ტოქსიკურობის კვლევებისას იბანდრონის მჟავას გვერდითი მოვლენები წარმოდგენილ იქნა აღნიშნული კლასის მედიკამენტებისათვის (ბიფოსფონატები) დამახასიათებელი გვერდითი მოვლენების სახით. აღნიშნული მოიცავს მიმაგრების ადგილების შემცირებულ რაოდენობას, ბუნებრივ მშობიარობასთან დაკავშირებულ ჩარევებს (დისტოცია), ვისცერალურ ვარიაციებს, თირკმლის მენჯის შარდსაწვეტის სინდრომი და კბილებთან დაკავშირებულ პათოლოგიებს ვირთხების F1 ნაშიერებში.

4. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები

4.1 შემავსებელთა ნუსხა

ნატრიუმის ქლორიდი, ძმარმჟავა, ნატრიუმის აცეტატი, საინექციო წყალი.

4.2 შენახვა

საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატი

გახსნის შემდგომ: პროდუქტის შემცველი საინფუზიო ხსნარი ქიმიურად და ფიზიკურად მდგრადია 24 საათის განმავლობაში (არ შეინახოთ 25°C გრადუსზე მაღალ ტემპერატურაზე).

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისით ინტრავენური საინფუზიო ხსნარი გამოყენებული უნდა იქნას დაუყოვნებლივ. თუ არ მოხდა დაუყოვნებლივი გამოყენება შენახვის დროზე და პირობებზე პასუხისმგებელია მომხმარებელი და აღნიშნული ჩვეულებრივ არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-დან 8 °C გრადუსამდე ტემპერატურის პირობებში, თუ გახსნა განხორციელდა კონტროლირებად და ვალიდურ ასეპტიკურ პირობებში.

4.3 გამოყენების, განკარგვისა და უტილიზაციის სპეციალური ინსტრუქციები

საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატი განკუთვნილია მხოლოდ ერთჯერადი მოხმარებისათვის. გამოყენებული უნდა იქნას გამჭვირვალე ხსნარი ნაწილაკების გარეშე.

ბონდრონატის საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის პარენტერალური მიღებისას მკაცრად რეკომენდებულია ბონდრონატის საინფუზიო ხსნარის ინტრავენური გამოყენება.

პოტენციური შეუთავსებლობის თავიდან აცილების მიზნით ბონდრონატის საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატი უნდა განზავდეს ნატრიუმის ქლორიდის ან 5% დექტროზის ხსნარში.

ბონდრონატის საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატი არ უნდა შეერიოს კალციუმის შემცველ ხსნარს.

გამოუყენებელი მედიკამენტი უნდა განადგურდეს.

გამოუყენებელი / ვადაგასული მედიკამენტების განკარგვა

მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი ფარმაცევტული პრეპარატებით გარემოს დაბინძურება. მედიკამენტის გადაღვრა არ უნდა მოხდეს კანალიზაციაში და აგრეთვე თავიდან უნდა იქნას აცილებული მედიკამენტის საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად გადაგდება. გამოიყენეთ არსებული „შემგროვებელი სისტემები“, თუკი ადგილობრივად ხელმისაწვდომია.

4.4 შეფუთვა

2 მლ ფლაკონი

1

6 მლ ფლაკონები

1, 5

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილზე

მარტი, 2012 წელი

დამზადებულია: F. Hoffmann-La Roche Ltd-თვის, ბაზელი, შვეიცარია

მწარმოებელი: Roche Diagnostics GmbH-ს მიერ, მანჰაიმი, გერმანია