



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ACLONIA

Viên nén

Khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng

Đề xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Mỗi viên nén **Aclonia 70 mg/ 2800 IU tablets** chứa:

Acid alendronic 70 mg (tương đương alendronat natri trihydrat 91,36 mg)

Vitamin D3 (colecalfiferol) 2800 IU (đơn vị quốc tế)

Tá dược: Lactose anhydrous, microcrystallin cellulose (type 102), croscarmellose natri, magnesi stearat (vegetable grade), sunflower oil refined, butylhydroxytoluen (BHT) E 321, gelatin (100 Bloom), sucrose, tinh bột ngô, nhôm magnesi silicat.

Mỗi viên nén **Aclonia 70 mg/ 5600 IU tablets** chứa:

Acid alendronic 70 mg (tương đương alendronat natri trihydrat 91,36 mg)

Vitamin D3 (colecalfiferol) 5600 IU (đơn vị quốc tế)

Tá dược: Lactose anhydrous, microcrystallin cellulose (type 102), croscarmellose natri, magnesi stearat (vegetable grade), sunflower oil refined, butylhydroxytoluen (BHT) E 321, gelatin (100 Bloom), sucrose, tinh bột ngô, nhôm magnesi silicat.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 4 viên.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

ACLONIA 70 mg/ 2800 IU tablets được chỉ định để điều trị loãng xương sau mãn kinh ở phụ nữ có nguy cơ thiếu vitamin D. Thuốc làm giảm nguy cơ gãy xương đốt sống và hông.

ACLONIA 70 mg/ 5600 IU tablets được chỉ định để điều trị loãng xương sau mãn kinh ở phụ nữ không bổ sung đủ vitamin D hoặc có nguy cơ thiếu vitamin D. Thuốc làm giảm nguy cơ gãy xương đốt sống và hông.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều khuyến cáo là một viên một lần mỗi tuần.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn rằng nếu quên liều, nên uống một viên vào sáng hôm sau ngay khi nhớ ra. Không nên dùng hai viên trong cùng một ngày mà nên quay lại dùng một viên mỗi tuần một lần, như lịch ban đầu.

Do tính chất của quá trình bệnh trong bệnh loãng xương, ACLONIA được dùng trong thời gian dài. Thời gian tối ưu của liệu pháp bisphosphonat cho bệnh loãng xương chưa được thiết lập. Cần điều trị liên tục và đánh giá lại định kỳ dựa trên lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn của ACLONIA trên từng bệnh nhân, đặc biệt sau 5 năm sử dụng trở lên.

Bệnh nhân nên bổ sung calci nếu chế độ ăn uống không đủ. Cần nhắc việc bổ sung vitamin D trên từng bệnh nhân, lượng vitamin D đã có trong các vitamin và thực phẩm bổ sung.

Sự tương đương của lượng 2800 và 5600 IU vitamin D3 (ACLONIA 70 mg/ 2800 IU và 70 mg/ 5600 IU) hàng tuần với liều vitamin D 400 IU và 800 IU hàng ngày chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng không có sự khác biệt liên quan đến tuổi tác về hiệu quả hoặc tính an toàn của alendronat. Do đó không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Suy thận

Không khuyến cáo dùng ACLONIA cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 35 ml/phút, do chưa có kinh nghiệm lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin lớn hơn 35 ml/phút.

Bệnh nhi

An toàn và hiệu quả của ACLONIA ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không dùng thuốc này cho trẻ em dưới 18 tuổi vì hiện không có dữ liệu về sự phối hợp acid alendronic/colecalciferol. Dữ liệu hiện có với acid alendronic trên nhóm bệnh nhi được mô tả ở Đặc tính được lực học.

Cách dùng

Dùng đường uống.

ACLONIA chỉ được uống với nước (không phải nước khoáng) ít nhất 30 phút trước khi ăn, uống hoặc dùng thuốc khác (bao gồm thuốc kháng acid, bổ sung calci và vitamin) lần đầu trong ngày. Đồ uống khác (bao gồm nước khoáng), thức ăn và một số thuốc có thể làm giảm sự hấp thu của alendronat.

Cần tuân thủ chính xác các hướng dẫn sau đây để giảm thiểu nguy cơ kích ứng thực quản và tác dụng không mong muốn:

- Chỉ nên uống ACLONIA khi mới thức dậy trong ngày với một ly nước đầy (200 ml trở lên).
- Bệnh nhân nên nuốt nguyên viên, không nghiền nát hoặc nhai viên cũng như để tan trong miệng vì nguy cơ gây loét vòm họng.
- Bệnh nhân không được nằm sau ít nhất 30 phút sau khi uống thuốc và cho đến sau bữa ăn đầu tiên trong ngày.
- Không nên uống thuốc vào lúc trước khi ngủ hoặc trước khi dậy trong ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Các bất thường của thực quản và các yếu tố khác làm chậm tốc độ làm rỗng thực quản như hẹp hoặc co thắt cơ vòng thực quản.
- Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng trong ít nhất 30 phút.
- Hạ calci huyết.

THẬN TRỌNG

Alendronat

Tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên

Alendronat có thể gây kích ứng tại chỗ niêm mạc đường tiêu hóa trên. Vì có khả năng làm xấu đi tình trạng bệnh tiềm ẩn, nên thận trọng khi dùng alendronat cho bệnh nhân đang có các vấn đề ở đường tiêu hóa trên như khó nuốt, bệnh thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng, loét hoặc có tiền sử gần đây (trong vòng 1 năm trước đó) đã có bệnh đường tiêu hóa trên như loét dạ dày, hoặc xuất huyết tiêu hóa tiến triển, hoặc phẫu thuật đường tiêu hóa trên trừ tạo hình môn vị (xem phần Chống chỉ định). Ở những bệnh nhân được biết bị Barrett thực quản, bác sĩ kê đơn nên xem xét lợi ích và rủi ro tiềm ẩn của alendronat trên từng bệnh nhân.

Đã có báo cáo phản ứng thực quản (đôi khi nghiêm trọng và phải nhập viện), như viêm thực quản, loét thực quản và xói mòn thực quản, hiếm khi dẫn đến hẹp thực quản ở những bệnh nhân đang dùng alendronat.

Do đó, các bác sĩ nên cảnh giác với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào báo hiệu có thể xảy ra phản ứng thực quản và bệnh nhân nên được hướng dẫn ngừng alendronat và tìm sự chăm sóc y tế nếu có các triệu chứng kích thích thực quản như khó nuốt, đau khi nuốt hoặc đau ức hoặc ợ nóng mới xuất hiện hoặc xấu đi (xem Tác dụng không mong muốn).

Nguy cơ tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở thực quản xuất hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân không dùng alendronat đúng cách và/ hoặc những người tiếp tục dùng alendronat sau khi tiến triển các triệu chứng gợi ý của kích thích thực quản. Quan trọng là cung cấp các hướng dẫn về liều dùng đầy đủ, và được bệnh nhân hiểu (xem phần Liều lượng và cách dùng). Bệnh nhân cần được thông báo rằng việc không tuân theo các hướng dẫn này có thể làm tăng nguy cơ mắc các vấn đề về thực quản.

Mặc dù không thấy có nguy cơ gia tăng nào trong các thử nghiệm lâm sàng rộng rãi với alendronat, nhưng hiếm khi xảy ra (hậu mại) báo cáo về loét dạ dày và tá tràng, một số trường hợp nghiêm trọng và có biến chứng (xem Tác dụng không mong muốn).

Hoại tử xương hàm

Hoại tử xương hàm, thường liên quan đến nhổ răng và/ hoặc nhiễm trùng tại chỗ (bao gồm cả viêm tủy xương), đã được báo cáo ở những bệnh nhân ung thư đang theo phác đồ điều trị bao gồm các thuốc bisphosphonat chủ yếu truyền tĩnh mạch. Nhiều người trong số những bệnh nhân này cũng đã được hóa trị và các corticosteroid.

Hoại tử xương hàm cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị loãng xương dùng bisphosphonat đường uống.

Các yếu tố nguy cơ sau đây cần được xem xét khi đánh giá nguy cơ tiến triển hoại tử xương hàm trên từng bệnh nhân:

- Hiệu lực của các bisphosphonat (cao nhất đối với acid zoledronic), đường dùng (xem ở trên) và liều tích lũy.
- Ung thư, hóa trị, xạ trị, corticosteroid, thuốc ức chế hình thành mạch, hút thuốc.
- Tiền sử bệnh răng miệng, vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, thủ thuật nha khoa xâm lấn và răng giả không khớp.

Nên cân nhắc việc thăm khám nha khoa với việc phòng ngừa thích hợp trước khi điều trị với các bisphosphonat đường uống ở bệnh nhân có tình trạng răng miệng kém.

Trong khi điều trị, những bệnh nhân này nên tránh các thủ tục nha khoa xâm lấn nếu có thể. Đối với các bệnh nhân bị hoại tử xương hàm trong khi điều trị bằng bisphosphonat, phẫu thuật nha khoa có thể làm trầm trọng thêm tình trạng này. Đối với bệnh nhân yêu cầu các thủ tục nha khoa, không có dữ liệu sẵn có để đề nghị việc ngừng điều trị bằng bisphosphonat có làm giảm nguy cơ hoại tử xương hàm hay không. Bác sĩ điều trị nên đánh giá lâm sàng để hướng dẫn kế hoạch xử trí của từng bệnh nhân dựa trên đánh giá lợi ích/ nguy cơ trên từng bệnh nhân.

Trong quá trình điều trị bằng bisphosphonat, tất cả bệnh nhân nên được khuyến khích duy trì vệ sinh răng miệng tốt, kiểm tra răng thường xuyên và báo cáo nếu có bất kỳ triệu chứng răng miệng nào như răng lung lay, đau hoặc sưng.

Hoại tử ổ răng tai ngoài

Hoại tử ổ răng tai ngoài đã được báo cáo với các bisphosphonat, chủ yếu liên quan đến điều trị dài hạn. Các yếu tố nguy cơ có thể gây ra hoại tử ổ răng tai ngoài bao gồm sử dụng steroid và hóa trị liệu và/ hoặc các yếu tố nguy cơ nội tại như nhiễm trùng hoặc chấn thương. Nên xem xét khả năng hoại tử ổ răng tai ngoài ở những bệnh nhân dùng bisphosphonat có triệu chứng ở tai như đau hoặc chảy mủ, hoặc viêm tai mãn tính.

Đau cơ xương khớp

Đau xương, khớp và/ hoặc đau cơ đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng bisphosphonat. Theo kinh nghiệm hậu mại, những triệu chứng này hiếm khi nghiêm trọng và/ hoặc mất khả năng (xem tác dụng không mong muốn). Thời gian khởi phát các triệu chứng khác nhau từ một ngày đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết bệnh nhân đã giảm các triệu chứng sau khi ngừng điều trị. Một nhóm nhỏ có khởi phát các triệu chứng khi dùng lại với cùng một loại thuốc hoặc một bisphosphonat khác.

Gãy xương đùi không điển hình

Gãy máu chuyển và thân xương đùi không điển hình đã được báo cáo với liệu pháp bisphosphonat, chủ yếu ở bệnh nhân được điều trị lâu dài cho bệnh loãng xương. Những gãy xương ngang hoặc xiên ngắn, có thể xảy ra ở bất cứ vị trí nào dọc theo xương đùi từ ngay dưới máu chuyển nhỏ đến chỗ lồi móm cầu trên. Những gãy xương này xảy ra sau khi có chấn thương nhỏ hoặc không và một số bệnh nhân bị đau đùi hoặc háng, thường liên quan với hình ảnh đặc trưng của gãy xương do căng thẳng, vài tuần đến vài tháng trước khi có một gãy xương đùi hoàn chỉnh. Gãy xương thường đối xứng; vì thế xương đùi phía đối diện nên được kiểm tra ở những bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonat có gãy trục xương đùi liên tục. Việc kém liền của những gãy xương này cũng đã được báo cáo. Ngừng điều trị bằng bisphosphonat ở bệnh nhân nghi ngờ bị gãy xương đùi không điển hình nên được xem xét, dựa trên một đánh giá lợi ích/ nguy cơ trên từng bệnh nhân.

Trong quá trình điều trị bằng bisphosphonat, bệnh nhân nên báo cáo về bất kỳ cơn đau đùi, hông hoặc háng nào và bất kỳ bệnh nhân nào có triệu chứng như vậy nên được đánh giá cho gãy xương đùi chưa hoàn chỉnh.

Suy thận

Không khuyến cáo dùng ACLONIA cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 35 ml/phút.

Chuyển hóa xương và khoáng chất

Nguyên nhân khác gây loãng xương ngoài sự thiếu hụt estrogen và tuổi tác nên được xem xét.

Hạ calci máu phải được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị bằng ACLONIA. Các rối loạn khác ảnh hưởng đến chuyển hóa khoáng chất (như thiếu vitamin D và suy tuyến cận giáp) cũng nên

được điều trị hiệu quả trước khi bắt đầu uống ACLONIA. Hàm lượng vitamin D trong ACLONIA không phù hợp để điều chỉnh thiếu hụt vitamin D. Ở những bệnh nhân có các tình trạng này, cần theo dõi nồng độ calci huyết thanh và các triệu chứng hạ calci huyết trong thời gian điều trị bằng ACLONIA.

Do tác dụng tích cực của alendronat trong việc tăng khoáng chất xương, có thể xảy ra hiện tượng làm giảm calci và phosphat huyết thanh đặc biệt trên những bệnh nhân dùng glucocorticoid vì ở những bệnh nhân này, sự hấp thu calci có thể bị giảm. Các tình trạng này thường nhẹ và không có triệu chứng. Tuy nhiên, đã có những báo cáo hiếm gặp về hạ calci máu có triệu chứng, trong đó có đôi khi rất nghiêm trọng và thường xảy ra ở những bệnh nhân có tình trạng tiền đề (ví dụ như suy tuyến cận giáp, thiếu vitamin D và kém hấp thu calci) (xem Tác dụng không mong muốn).

Colecalciferol

Vitamin D3 có thể làm tăng mức độ tăng calci huyết và/ hoặc tăng calci niệu khi dùng cho bệnh nhân bị bệnh liên quan đến việc sản xuất quá mức calcitriol mà không điều hòa được (ví dụ như bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh sarcoid). Calci niệu và huyết thanh nên được theo dõi ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân kém hấp thu có thể không hấp thu đầy đủ vitamin D3.

Tá dược

Thuốc này có chứa lactose và sucrose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

ACLONIA chỉ sử dụng ở phụ nữ mãn kinh và do đó không nên sử dụng trong khi mang thai hoặc ở phụ nữ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC

ACLONIA có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc ở bệnh nhân đang gặp phải tác dụng không mong muốn (như mờ mắt, chóng mặt và đau cơ xương hoặc đau khớp nghiêm trọng).

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Alendronat

Nếu uống cùng lúc, có khả năng thực phẩm và đồ uống (bao gồm cả nước khoáng), bổ sung calci, thuốc kháng acid, và một số thuốc uống sẽ ảnh hưởng đến sự hấp thu alendronat. Do đó, bệnh nhân phải chờ ít nhất 30 phút sau khi dùng alendronat trước khi dùng bất kỳ thuốc uống nào khác.

Vì các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có liên quan đến kích ứng đường tiêu hóa, thận trọng khi dùng đồng thời với alendronat.

Estrogen: An toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời liệu pháp thay thế hormon và alendronat cho phụ nữ sau mãn kinh chưa được xác định, vì vậy khuyến cáo không nên dùng đồng thời.

Ranitidin tiêm tĩnh mạch làm tăng sinh khả dụng alendronat đường uống.

Sắt: Thuốc uống có sắt làm giảm hấp thu alendronat.

Kháng sinh aminoglycosid: Tăng nguy cơ giảm calci huyết nếu được dùng đồng thời.

Colecalciferol

Olestra, dầu khoáng, orlistat và các chất thu hồi acid mật (ví dụ: cholestyramin, colestipol) có thể làm giảm sự hấp thu của vitamin D. Thuốc chống co giật, cimetidin và thiazid có thể làm tăng quá trình dị hóa vitamin D. Cần nhắc dùng thêm vitamin D bổ sung trên từng bệnh nhân.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tần số được định nghĩa: rất thường gặp (1/10), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Các phản ứng quá mẫn bao gồm mày đay và phù mạch
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hiếm gặp	Hạ calci huyết có triệu chứng, thường liên quan với các tình trạng tiền đề. §
Rối loạn thần kinh	Thường gặp	Đau đầu, chóng mặt †
	Ít gặp	Rối loạn vị giác†
Rối loạn ở mắt	Ít gặp	Viêm mắt (viêm màng bồ đào, viêm cùng mạc, hoặc viêm thượng cùng mạc)
Rối loạn tai và tai trong	Thường gặp	Chóng mặt†
	Rất hiếm gặp	Hoại tử ống tai ngoài (tác dụng không mong muốn bisphosphonat)
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Đau bụng, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, loét thực quản*, khó nuốt*, chướng bụng, ợ chua
	Ít gặp	Buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, viêm thực quản*, mòn thực quản*, đi ngoài phân đen†
	Hiếm gặp	Hẹp thực quản*, loét hầu họng*, chảy máu loét (PUBs) ở đường tiêu hóa trên (thùng, loét, chảy máu) §
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Rụng tóc†, ngứa†
	Ít gặp	Phát ban, ban đỏ
	Hiếm gặp	Phát ban nhạy cảm với ánh sáng, các phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc‡
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau cơ xương (xương, cơ hay khớp) mà đôi khi nghiêm trọng†§
	Thường gặp	Sưng khớp†
	Ít gặp	Hoại tử xương hàm†§, gãy dưới mấu chuyển và thân xương đùi không điển hình (loại tác dụng không mong muốn biphosphonat)
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	Thường gặp	Suy nhược†, phù ngoại biên†
	Ít gặp	Các triệu chứng thoáng qua như phản ứng pha cấp tính (đau cơ, khó chịu và hiếm khi sốt), điển hình lúc bắt đầu điều trị†

§Xem phần Thận trọng

†Tần suất trong các thử nghiệm lâm sàng là tương tự ở nhóm thuốc và nhóm giả dược

*Xem phần Liều dùng và cách dùng và Thận trọng

‡Các tác dụng không mong muốn này xác định qua giám sát hậu mại. Tần suất hiếm gặp được ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng có liên quan.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Alendronat

Triệu chứng

Giảm calci huyết, giảm phosphat huyết và các tác dụng không mong muốn của đường tiêu hóa trên, như đau dạ dày, ợ nóng, viêm thực quản, viêm dạ dày hoặc loét có thể do uống quá liều.

Điều trị

Không có thông tin đặc biệt về điều trị quá liều với alendronat. Trong trường hợp quá liều với ACLONIA, uống sữa hoặc thuốc kháng acid để kết hợp với alendronat. Do nguy cơ kích thích thực quản, không được gây nôn và bệnh nhân nên ở tư thế đứng thẳng hoàn toàn.

Colecalciferol

Chưa có dữ liệu ghi nhận độc tính của vitamin D khi uống kéo dài ở người lớn khỏe mạnh với liều thấp hơn 10.000 IU/ ngày. Trong một nghiên cứu lâm sàng trên người lớn khỏe mạnh, liều vitamin D3 mỗi ngày là 4.000 IU trong thời gian đến 5 tháng không thấy tăng calci niệu hoặc calci huyết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị các bệnh về xương, bisphosphonates, dạng phối hợp, mã ATC:

M05BB03

Cơ chế hoạt động

Alendronat

Alendronat natri là một bisphosphonat ức chế sự tiêu xương mà không ảnh hưởng trực tiếp trong tạo xương. Khác với pyrophosphat nhưng giống etidronat và pamidronat, alendronat không bị các phosphatase thủy phân. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy alendronat tích tụ chọn lọc ở các vị trí tiêu xương đang hoạt động, nơi mà alendronat ức chế sự hoạt động của các hủy cốt bào. Alendronat gắn vào xương và có nửa đời đào thải cuối cùng kéo dài tới trên 10 năm; tuy nhiên alendronat vẫn có hoạt tính dược lý khi gắn vào khung xương. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy điều trị bằng alendronat có thể làm tăng đáng kể khối lượng xương ở xương cột sống, cổ xương đùi và mấu chủy. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở phụ nữ mãn kinh từ 40 đến 85 tuổi bị loãng xương (được xác định là có khối lượng xương thấp, ít nhất là 2 độ lệch chuẩn dưới trung bình của thời kỳ trước mãn kinh), điều trị bằng alendronat làm giảm đáng kể số lần gãy đốt sống sau 3 năm dùng thuốc. Mật độ chất khoáng ở xương tăng rõ sau 3 tháng điều trị bằng alendronat và còn tiếp tục trong suốt quá trình dùng thuốc. Tuy nhiên sau 1 - 2 năm điều trị, nếu ngừng liệu pháp alendronat thì không duy trì được sự tăng khối lượng xương. Điều đó chứng tỏ phải liên tục điều trị hàng ngày mới duy trì được hiệu quả chữa bệnh.

Colecalciferol (vitamin D3)

Vitamin D3 được sản xuất trong da do chuyển hóa quang hóa từ 7-dehydrocholesterol thành vitamin D3. Trong trường hợp không tiếp xúc với ánh sáng mặt trời đầy đủ, vitamin D3 là một chất dinh dưỡng thiết yếu.

Vitamin D3 được chuyển đổi thành 25-hydroxyvitamin D3 trong gan, và được lưu trữ cho đến khi cần thiết. Việc chuyển đổi thành hormon 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) có hoạt tính huy động calci ở thận được điều hòa chặt chẽ. Tác dụng chính của 1,25-dihydroxyvitamin D3 là làm tăng hấp thu qua ruột của cả calci và phosphat cũng như điều hòa calci huyết thanh, thải trừ calci và phosphat thận, sự hình thành xương và tiêu xương.

Vitamin D3 cần cho sự hình thành xương bình thường. Thiếu hụt vitamin D sẽ gia tăng cả khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và chế độ ăn uống không đầy đủ. Thiếu vitamin D có liên quan đến sự cân bằng calci âm tính, mất xương và tăng nguy cơ gãy xương. Trong trường hợp nghiêm trọng, thiếu hụt dẫn đến cường cận giáp thứ phát, giảm phosphat máu, yếu cơ gần điểm bám và nhuyễn xương, làm tăng thêm nguy cơ té ngã và gãy xương ở những người loãng xương.

Bổ sung vitamin D làm giảm những rủi ro này và hậu quả của chúng.

Loãng xương được định nghĩa là mật độ khoáng xương (BMD) của cột sống hoặc độ lệch chuẩn 2,5 (SD) dưới mức trung bình giá trị của một người trẻ bình thường hoặc dễ bị gãy xương trước đó, không phân biệt BMD.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Nghiên cứu acid alendronic/ colecalciferol

Tác dụng của liệu (acid alendronic 70 mg/ vitamin D3 2800 IU) trên tình trạng vitamin D được chứng minh bằng một nghiên cứu đa quốc gia theo dõi trong 15 tuần, trên 682 phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương (nồng độ 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh ở mức khởi đầu: trung bình, 56 nmol/l [22,3 ng/ml]; khoảng dao động, 22,5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Bệnh nhân dùng liệu (acid alendronic 70 mg/ vitamin D3 2800 IU) (n = 350) hoặc alendronat 70 mg (n = 332) mỗi tuần một lần; không dùng bổ sung vitamin D. Sau 15 tuần điều trị, nồng độ 25-hydroxyvitamin D trung bình trong huyết thanh cao hơn đáng kể (26%) trong nhóm (acid alendronic/colecalciferol 70 mg/ 2800 IU) (56 nmol/l [23 ng/ml]) so với nhóm chỉ dùng alendronat (46 nmol/l [18,2 ng/ml]).

Tỷ lệ bệnh nhân bị thiếu vitamin D (25-hydroxyvitamin D huyết thanh < 37,5 nmol/l [<15 ng / ml]) đã giảm đáng kể 62,5% ở nhóm acid alendronic/colecalciferol 70 mg/ 2800 IU so với nhóm chỉ dùng alendronat (tương ứng 12% so với 32%), đến tuần thứ 15.

Tỷ lệ bệnh nhân bị thiếu vitamin D (25-hydroxyvitamin D huyết thanh < 22,5 nmol/l [< 9 ng/ml]) đã giảm đáng kể 92% ở nhóm acid alendronic/colecalciferol 70 mg/ 2800 IU so với chỉ alendronat (tương ứng 1% so với 13%).

Trong nghiên cứu này, nồng độ 25-hydroxyvitamin D trung bình ở bệnh nhân bị thiếu vitamin D ở mức cơ bản (25-hydroxyvitamin D, 22,5 - 37,5 nmol/l [9 đến <15 ng/ml]) tăng từ 30 nmol/l (12,1 ng/ml) đến 40 nmol/l (15,9 ng/ml) vào tuần thứ 15 trong nhóm acid alendronic/colecalciferol 70 mg/ 2800 IU (n = 75) và giảm từ 30 nmol/l (12,0 ng/ml) ở mức cơ bản xuống 26 nmol/l (10,4 ng/ml) vào tuần thứ 15 trong nhóm chỉ dùng alendronat (n = 70).

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị về nồng độ calci và phosphat huyết thanh trung bình hoặc lượng calci niệu trong 24 giờ.

Hiệu quả của liệu (acid alendronic 70 mg/ vitamin D3 2800 IU) cùng với bổ sung 2800 IU vitamin D3 để được tổng 5600 IU (lượng vitamin D3 cho liệu 70 mg/ 5600 IU) mỗi tuần một lần được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 24 tuần, trên 619 phụ nữ sau mãn kinh loãng xương. Bệnh nhân trong nhóm vitamin D3 2800 IU (nhóm dùng acid alendronic 70 mg/ vitamin D3 2800 IU) (n = 299) và bệnh nhân trong nhóm vitamin D3 5600 IU (nhóm acid alendronic 70 mg/ vitamin D3 2800 IU thêm vitamin D3 2800 IU) (n = 309) mỗi tuần một lần; được phép bổ sung vitamin D. Sau 24 tuần điều trị, nồng độ 25-hydroxyvitamin D trung bình trong huyết thanh cao hơn đáng kể ở nhóm vitamin D3 5600 IU (69 nmol/l [27,6 ng/ml]) so với nhóm vitamin D3 2800 IU (64 nmol/l [25,5 ng/ml]). Tỷ lệ bệnh nhân bị thiếu vitamin D là 5,4% trong nhóm vitamin D3 2800 IU so với 3,2% trong nhóm vitamin D3 5600 IU qua nghiên cứu 24 tuần. Tỷ lệ bệnh nhân bị thiếu vitamin D là 0,3% trong nhóm vitamin D3 2800 IU so với 0% trong nhóm vitamin D3 5600 IU.

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị về nồng độ calci và phosphat huyết thanh trung bình hoặc lượng calci niệu trong 24 giờ. Tỷ lệ bệnh nhân bị tăng calci huyết vào cuối giai đoạn 24 tuần không khác nhau đáng kể giữa 2 nhóm.

Nghiên cứu alendronat

Sự tương đương về điều trị của alendronat 70 mg (n=519), tuần một lần và alendronat 10 mg/ngày (n=370) được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 1 năm trên phụ nữ loãng xương sau mãn kinh. Mức tăng trung bình so với ban đầu của BMD ở cột sống thắt lưng sau một năm là 5,1% (4,8-5,4%, độ tin cậy 95%) trong nhóm điều trị 70 mg tuần một lần và 5,4% (5,0-5,8%, độ tin cậy: 95%) trong nhóm 10 mg/ngày. Giá trị BMD trung bình tăng lần lượt là 2,3% và 2,9% ở cổ xương đùi và 2,9% và 3,1% ở toàn bộ xương hông đối với liều 70 mg tuần một lần và 10 mg/ngày. Cả hai nhóm điều trị cũng tương đương về mức tăng BMD ở các nơi khác của xương.

Tác động của alendronat trên mật độ khoáng của xương (BMD) và tỉ lệ gãy xương ở phụ nữ sau mãn kinh được tiến hành trong 2 nghiên cứu lâm sàng ban đầu của thiết kế nhận diện (n=994) cũng như thử nghiệm can thiệp về gãy xương (FIT: n=6.459)

Ở nghiên cứu lâm sàng ban đầu, mức tăng trung bình của BMD khi dùng alendronat 10 mg/ngày ở cột sống thắt lưng, cổ xương đùi và mấu chuyển sau 3 năm lần lượt là 8,8%, 5,9% và 7,8%, so với giả dược. BMD toàn cơ thể cũng tăng rõ rệt. Có mức giảm 48% trên tỉ lệ bệnh nhân dùng alendronat bị một hoặc nhiều lần gãy xương cột sống (3,2%) so với bệnh nhân dùng giả dược (6,2%). Trong những nghiên cứu kéo dài 2 năm này, BMD ở cổ xương đùi, cổ tay và ở bộ xương toàn thân vẫn được duy trì.

Thử nghiệm can thiệp về gãy xương (FIT) gồm 2 nghiên cứu đối chứng giả dược, dùng alendronat mỗi ngày (5 mg/ngày trong 2 năm và 10 mg/ngày trong một hoặc 2 năm):

- FIT 1: Một nghiên cứu kéo dài 3 năm trên 2027 bệnh nhân đã chứng minh mức giảm có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ: ≥ 1 gãy mới ở cột sống (alendronate 7,9% so với giả dược 15%, giảm 47%); gãy xương hông (1,1% so với 2,2%, giảm 51%).
- FIT 2: Trong nghiên cứu kéo dài 4 năm trên 4432 bệnh nhân có khối lượng xương thấp nhưng không bị gãy đốt sống cơ bản. Ở nghiên cứu này, sự khác biệt đáng kể đã được quan sát thấy trong phân tích nhóm phụ nữ loãng xương (37% dân số toàn cầu tương ứng với định nghĩa trên về loãng xương) trong tỷ lệ gãy xương hông (alendronat 1,0% so với giả dược 2,2%, giảm 56%) và trong tỷ lệ gãy 1 đốt sống (2,9% so với 5,8%, giảm 50%).

Thử nghiệm trong phòng thí nghiệm

Trong các nghiên cứu lâm sàng, sự giảm calci và phosphat huyết thanh không triệu chứng, nhẹ và thoáng qua tương ứng khoảng 18% và 10% ở bệnh nhân dùng alendronat 10 mg/ ngày so với khoảng 12% và 3% ở những người dùng giả dược. Tuy nhiên, tỷ lệ giảm calci huyết thanh xuống $< 8,0$ mg/dl (2,0 mmol/l) và phosphat huyết thanh đến 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l) tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị.

Bệnh nhi

Alendronat natri đã được nghiên cứu ở một số ít bệnh nhân mắc bệnh xương thủy tinh dưới 18 tuổi. Kết quả nghiên cứu không đủ hỗ trợ cho việc sử dụng alendronate natri ở bệnh nhi bị bệnh xương dễ gãy.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Alendronat

Hấp thu

Liên quan đến liều tham chiếu tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng đường uống trung bình của alendronat ở nữ là 0,64% với liều trong khoảng 5 - 70 mg khi dùng sau một đêm nhịn đói và hai giờ trước bữa ăn sáng chuẩn.

Sinh khả dụng đã giảm tương tự 0,46% và 0,39% khi alendronat được dùng một giờ hoặc nửa giờ trước bữa sáng chuẩn. Trong các nghiên cứu về loãng xương, alendronat có hiệu quả khi dùng ít nhất 30 phút trước bữa ăn hoặc uống đầu tiên trong ngày.

Alendronat trong viên nén acid alendronic/colecalciferol 70 mg/ 2800 IU & 70 mg/ 5600 IU với viên nén alendronat 70 mg tương đương về sinh học.

Sinh khả dụng sẽ không đáng kể khi uống alendronat cùng hoặc trong vòng hai giờ sau bữa sáng chuẩn. Dùng alendronat cùng lúc với cà phê hoặc nước cam làm giảm sinh khả dụng alendronat khoảng 60%.

Ở những người khỏe mạnh, prednison đường uống (20 mg, 3 lần/ ngày trong 5 ngày) không làm thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về sinh khả dụng của alendronat đường uống (tăng trung bình 20% - 44%).

Phân bố

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy alendronat phân bố tạm thời vào các mô mềm sau khi tiêm tĩnh mạch 1 mg/ kg, nhưng sau đó phân bố lại nhanh chóng vào xương hoặc thải trừ qua nước tiểu. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định, ngoại trừ xương, ít nhất là 28 lít ở người. Nồng độ alendronat trong huyết tương sau liều điều trị đường uống quá thấp để phát hiện qua phân tích (<5 ng/ml). Liên kết protein trong huyết tương ở người khoảng 78%.

Chuyển hóa

Chưa có bằng chứng cho thấy alendronat được chuyển hóa ở động vật hoặc người.

Thải trừ

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất [¹⁴C] alendronat, khoảng 50% chất đánh dấu đã được thải trừ qua nước tiểu trong 72 giờ và ít hoặc không có chất đánh dấu được bài tiết qua phân. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 10 mg duy nhất, độ thanh thải thận của alendronat là 71 ml/ phút và độ thanh thải toàn thân không vượt quá 200 ml/ phút. Nồng độ trong huyết tương giảm hơn 95% trong 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán thải cuối ở người ước tính hơn 10 năm, phản ánh sự giải phóng alendronat ra khỏi xương. Alendronat không đào thải qua các hệ vận chuyển acid hoặc base ở thận của chuột, và do đó không ảnh hưởng đến sự đào thải của những thuốc khác qua các hệ vận chuyển đó ở người.

Colecalciferol

Hấp thu

Ở những người lớn khỏe mạnh (nam và nữ), sau khi dùng phối hợp acid alendronic/ colecalciferol 70 mg/ 2800 IU sau 1 đêm không ăn và 2 giờ trước bữa sáng chuẩn, diện tích dưới đường cong trung bình nồng độ trong huyết thanh - thời gian (AUC 0-120 giờ) với vitamin D3 (không điều chỉnh cho vitamin D3 nội sinh) là 296,4 ng-giờ/ml. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) của vitamin D3 là 5,9 ng/ ml và thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) là 12 giờ.

Ở những người lớn khỏe mạnh (nam và nữ), sau khi dùng phối hợp acid alendronic/ colecalciferol 70 mg/ 5600 IU sau 1 đêm không ăn và 2 giờ trước bữa sáng chuẩn, diện tích dưới đường cong trung bình nồng độ trong huyết thanh-thời gian (AUC 0-80 giờ) với vitamin D3 (không điều chỉnh cho vitamin D3 nội sinh) là 490,2 ng-giờ/ml. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (Cmax) của vitamin D3 là 12,2 ng/ ml và thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (Tmax) là 10,6 giờ.

Sinh khả dụng của 2800 IU vitamin D3 trong dạng phối hợp 70 mg/ 2800 IU và 70 mg/ 5600 IU tương đương với liều tương ứng vitamin D3 dùng riêng lẻ.

Phân bố

Sau khi hấp thu, vitamin D3 vào máu theo vi thể đường thấp. Vitamin D3 phân bố nhanh, hầu hết vào gan, nơi trải qua quá trình chuyển hóa thành 25-hydroxyvitamin D3, dạng tích lũy chính. Lượng nhỏ hơn được phân bố vào mô mỡ và mô cơ và tại đó được lưu trữ dưới dạng vitamin D3, để sau đó chuyển từ từ vào tuần hoàn. Vitamin D3 tuần hoàn gắn kết với protein- gắn - vitamin D.

Chuyển hóa

Vitamin D3 được chuyển hóa nhanh chóng bằng cách hydroxyl hóa ở gan thành 25-hydroxyvitamin D3, và sau đó được chuyển hóa ở thận thành 1,25-dihydroxyvitamin D3, là dạng có hoạt tính sinh học. Phản ứng hydroxyl hóa tiếp tục xảy ra trước khi đào thải. Một lượng nhỏ vitamin D3 trải qua quá trình glucuronid hóa trước khi đào thải.

Thải trừ

Khi vitamin D3 đánh dấu phóng xạ được dùng cho các người khỏe mạnh, sự thải trừ trung bình của chất đánh dấu qua nước tiểu sau 48 giờ là 2,4% và sự thải trừ trung bình qua phân của chất đánh dấu là 4,9% sau 4 ngày. Trong cả hai trường hợp, chất đánh dấu được thải trừ hầu hết là các chất chuyển hóa của thuốc gốc. Thời gian bán thải trung bình của vitamin D3 trong huyết thanh sau khi uống một liều phối hợp acid alendronic/ colecalciferol 70 mg/ 2800 IU là khoảng 24 giờ.

Suy thận

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy alendronat không lắng đọng trong xương sẽ nhanh chóng được bài tiết qua nước tiểu. Không có bằng chứng về sự bão hòa của sự hấp thu xương sau khi dùng dài ngày với liều tiêm tĩnh mạch tích lũy lên đến 35 mg/ kg ở động vật.

Mặc dù không có thông tin lâm sàng, nhưng có khả năng, như ở động vật, việc đào thải alendronat qua thận sẽ giảm đi nếu dùng cho người suy thận. Do đó, sự tích lũy alendronat trong xương nhiều hơn ở những bệnh nhân bị suy thận.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và tránh ẩm.

HẠN DÙNG:

2 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Pharmathen International SA

Industrial Park Sapes Rodopi Prefecture, Block No5, Rodopi, 69300, Hy Lạp