

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

- 1. Tên thuốc: LUNOIC
- 2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:
 - “Đề xa tầm tay của trẻ em”
 - “Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”
- 3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất	Hàm lượng
Acid alendronic (Dưới dạng natri alendronat trihydrat 91,37 mg)	70 mg
Colecalciferol (Vitamin D ₃) (Dưới dạng colecalciferol concentrate powder form)	5600 IU
Tá dược vừa đủ	1 viên

Thành phần tá dược: Natri croscarmellose, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose (Microcel 101SD), colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, povidon K30.

- 4. Dạng bào chế: Viên nén (Viên nén hình trụ tròn, màu trắng hay ngà vàng, mặt viên nhẵn, thành cạnh viên lằn lặn).
- 5. Chỉ định:

Điều trị loãng xương sau mãn kinh ở phụ nữ có nguy cơ thiếu hụt vitamin D.
Giảm nguy cơ gãy xương đốt sống và xương hông.
- 6. Cách dùng và liều dùng:

Cách dùng:
Thuốc phải được uống với nước (không phải nước khoáng) ít nhất 30 phút trước khi ăn, uống hoặc uống các thuốc đầu tiên (bao gồm thuốc kháng acid, thuốc bổ sung calci và vitamin) trong ngày.
Các loại đồ uống khác (bao gồm nước khoáng), thức ăn và một số loại thuốc có thể làm giảm khả năng hấp thu alendronat.
Cần tuân thủ chính xác các hướng dẫn sau đây để giảm thiểu nguy cơ kích ứng thực quản và các phản ứng có hại liên quan:

- Chỉ nên nuốt thuốc sau khi thức dậy với một cốc nước đầy (không ít hơn 200 ml).
- Bệnh nhân chỉ nên nuốt nguyên viên. Bệnh nhân không được nghiền nát hoặc nhai viên thuốc hoặc để viên thuốc tan trong miệng vì có khả năng gây loét hầu họng.
- Bệnh nhân không nên nằm ít nhất 30 phút sau khi uống thuốc và cho đến sau bữa ăn đầu tiên trong ngày.
- Không nên uống thuốc trước khi đi ngủ hoặc trước khi thức dậy trong ngày.

Liều dùng:
Liều khuyến cáo là 1 viên/lần/tuần.
Bệnh nhân nên được hướng dẫn rằng nếu quên uống một liều, họ nên uống 1 viên vào sáng hôm sau khi họ nhớ ra. Họ không nên uống 2 viên vào cùng một ngày mà nên quay lại uống 1 viên/lần/tuần, như đã lên lịch ban đầu vào ngày họ chọn.
Do bản chất của quá trình bệnh trong bệnh loãng xương, thuốc được chỉ định để sử dụng lâu dài.
Thời gian tối ưu điều trị liệu pháp bisphosphonat cho bệnh loãng xương chưa được xác định. Nhu cầu tiếp tục điều trị cần được đánh giá lại định kỳ dựa trên lợi ích và rủi ro tiềm ẩn của thuốc trên cơ sở từng bệnh nhân, đặc biệt là sau 5 năm sử dụng trở lên.

Bệnh nhân nên được bổ sung calci nếu lượng calci hấp thụ từ chế độ ăn uống không đủ. Việc bổ sung thêm vitamin D nên được cân nhắc với từng cá nhân, có tính đến bất kỳ lượng vitamin D nào hấp thụ từ vitamin và thực phẩm bổ sung.

Người cao tuổi:

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

Suy thận:

Độ thanh thải creatinin dưới 35 ml/phút: Không được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy thận có do thiếu kinh nghiệm.

Độ thanh thải creatinin trên 35 ml/phút: Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được xác định. Không nên sử dụng thuốc này cho trẻ em dưới 18 tuổi.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dị thường thực quản và các yếu tố khác làm chậm quá trình làm rỗng thực quản như hẹp hoặc chứng khó nuốt.

Không có khả năng đứng/ngồi thẳng ít nhất 30 phút.

Hạ calci huyết.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Thuốc có chứa lactose, thận trọng với bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt *lactase Lapp* hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sản phẩm thuốc này chứa (tá dược) ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên một viên thuốc, nghĩa là về cơ bản là 'không có natri'.

Alendronat:

Phản ứng có hại ở đường tiêu hóa:

Alendronat có thể gây kích ứng tại chỗ niêm mạc đường tiêu hóa trên. Vì có khả năng làm trầm trọng thêm bệnh tiềm ẩn, nên cần thận trọng khi dùng alendronat cho những bệnh nhân đang mắc các vấn đề về đường tiêu hóa trên, chẳng hạn như khó nuốt, bệnh thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng, loét hoặc có tiền sử gần đây (trong năm trước đây) mắc các bệnh lý đường tiêu hóa lớn như loét dạ dày tá tràng, hoặc chảy máu đường tiêu hóa đang hoạt động, hoặc phẫu thuật đường tiêu hóa trên khác với phẫu thuật tạo hình môn vị. Ở những bệnh nhân đã biết mắc bệnh thực quản Barrett, bác sĩ kê đơn nên cân nhắc lợi ích và rủi ro tiềm ẩn của alendronat trên từng bệnh nhân.

Các phản ứng ở thực quản (đôi khi nghiêm trọng và cần phải nhập viện), chẳng hạn như viêm thực quản, loét thực quản và xói mòn thực quản, hiếm khi dẫn đến hẹp thực quản, đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang dùng alendronat. Do đó, bác sĩ nên cảnh giác với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào báo hiệu phản ứng thực quản có thể xảy ra và bệnh nhân nên được hướng dẫn ngừng dùng alendronat và tìm kiếm sự chăm sóc y tế nếu họ phát triển các triệu chứng kích ứng thực quản như khó nuốt, đau khi nuốt hoặc đau sau xương ức hoặc ợ nóng hoặc nặng hơn.

Nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở thực phẩm dường như cao hơn ở những bệnh nhân không dùng alendronat đúng cách và/hoặc tiếp tục dùng alendronat sau khi phát triển các triệu chứng gợi ý kích ứng thực phẩm.

Điều rất quan trọng là phải cung cấp cho bệnh nhân hướng dẫn sử dụng thuốc đầy đủ.

Mặc dù không thấy nguy cơ gia tăng trong các thử nghiệm lâm sàng mở rộng với alendronat, nhưng đã có những báo cáo hiếm gặp (sau khi đưa ra thị trường) về loét dạ dày và tá tràng, một số trong đó nghiêm trọng và có biến chứng.

Hoại tử xương hàm:

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

Hoại tử xương hàm cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân loãng xương đang dùng bisphosphonat đường uống. Cần xem xét các yếu tố nguy cơ sau đây khi đánh giá nguy cơ phát triển hoại tử xương hàm của một cá nhân:

- Hiệu lực của bisphosphonat (cao nhất đối với acid zoledronic), đường dùng 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 vừa.

Cần cân nhắc khám răng với nha khoa phòng ngừa phù hợp trước khi điều trị bằng bisphosphonat đường uống ở những bệnh nhân có tình trạng răng miệng kém.

Trong khi điều trị, những bệnh nhân này nên tránh các thủ thuật nha khoa xâm lấn nếu có thể. Đối với những 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 những bệnh nhân cần phải điều trị bằng bisphosphonat, không có dữ liệu nào cho thấy việc ngừng điều trị bằng bisphosphonat có làm giảm nguy cơ hoại tử xương hàm hay không. Đánh giá lâm sàng của bác sĩ điều trị sẽ hướng dẫn kế hoạch quản lý cho từng bệnh nhân dựa trên đánh giá lợi ích/rủi ro của từng cá 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 miệng định kỳ và báo cáo bất kỳ triệu chứng nào về răng như răng lung lay, đau hoặc sưng.

Hoại tử xương ống tai ngoài:

Hoại tử xương ống tai ngoài đã được báo cáo khi dùng bisphosphonat, chủ yếu liên quan đến liệu pháp dài hạn. Các yếu tố nguy cơ có thể gây hoại tử xương ống tai ngoài bao gồm sử dụng steroid và hóa trị liệu và/hoặc các yếu tố nguy cơ tại chỗ như nhiễm trùng hoặc chấn thương. Cần cân nhắc khả năng hoại tử xương ống thính giác ngoài ở những bệnh nhân dùng bisphosphonat có các triệu chứng ở tai như đau hoặc chảy dịch, hoặc nhiễm trùng tai mạn tính.

Đau cơ xương:

Đau xương, khớp và/hoặc cơ đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng bisphosphonat. Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, các triệu chứng này hiếm khi nghiêm trọng và/hoặc gây mất khả năng. Thời gian khởi phát các triệu chứng thay đổi từ một

ngày đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết bệnh nhân đều thuyên giảm các triệu chứng sau khi ngừng điều trị.

Một nhóm nhỏ bệnh nhân bị tái phát các triệu chứng khi dùng lại cùng một loại thuốc hoặc một loại bisphosphonat khác.

Gãy xương đùi không điển hình:

Gãy xương đùi dưới mấu chuyển và thân xương đùi không điển hình đã được báo cáo khi điều trị bằng bisphosphonat, chủ yếu ở những bệnh nhân đang điều trị loãng xương lâu dài. Những vết gãy xương chéo ngang hoặc chéo ngắn này có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào dọc theo xương đùi từ ngay dưới mấu chuyển nhỏ đến ngay trên lồi cầu trên. Những vết gãy xương này xảy ra sau chấn thương tối thiểu hoặc không có chấn thương và một số bệnh nhân bị đau đùi hoặc háng, thường liên quan đến các đặc điểm hình ảnh của gãy xương do căng thẳng, nhiều tuần đến nhiều tháng trước khi xuất hiện gãy xương đùi hoàn toàn. Gãy xương thường ở cả hai bên; do đó, xương đùi đối diện nên được kiểm tra ở những bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonat đã bị gãy thân xương đùi. Cũng đã có báo cáo về tình trạng kèm lạnh của những vết gãy xương này. Việc ngừng điều trị bằng bisphosphonat ở những bệnh nhân nghi ngờ bị gãy xương đùi không điển hình nên được cân nhắc trong khi chờ đánh giá bệnh nhân, dựa trên đánh giá rủi ro lợi ích của từng cá nhân.

Trong quá trình điều trị bằng bisphosphonat, bệnh nhân nên được khuyến cáo báo cáo bất kỳ cơn đau đùi, hông hoặc háng nào và bất kỳ bệnh nhân nào có các triệu chứng như vậy nên được đánh giá xem có gãy xương đùi không hoàn toàn không.

Gãy xương không điển hình của các xương khác:

Gãy xương không điển hình của các xương khác, chẳng hạn như xương trụ và xương chày cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị lâu dài. Giống như gãy xương đùi không điển hình, những vết gãy này xảy ra sau chấn thương nhẹ hoặc không có chấn thương và một số bệnh nhân cảm thấy đau trước khi bị gãy xương hoàn toàn. Trong trường hợp gãy xương trụ, điều này có thể liên quan đến tải trọng ứng suất lặp đi lặp lại liên quan đến việc sử dụng dụng cụ hỗ trợ đi lại lâu dài.

Suy thận:

Thuốc không được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 35 ml/phút

Chuyển hóa xương và khoáng chất:

Cần xem xét các nguyên nhân gây loãng xương khác ngoài tình trạng thiếu hụt estrogen và lão hóa.

Phải điều chỉnh tình trạng hạ calci máu trước khi bắt đầu điều trị bằng acid alendronic/colecalciferol. Các rối loạn khác ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa khoáng chất (như thiếu hụt vitamin D và suy tuyến cận giáp) cũng cần được điều trị hiệu quả trước khi bắt đầu dùng thuốc này. Hàm lượng vitamin D trong thuốc không phù hợp để điều chỉnh tình trạng thiếu hụt vitamin D. Ở những bệnh nhân mắc các tình trạng này, cần theo dõi calci huyết thanh và các triệu chứng hạ calci máu trong quá trình điều trị bằng acid alendronic/colecalciferol

Do tác dụng tích cực của alendronat trong việc tăng khoáng chất xương, tình trạng giảm calci và phosphat huyết thanh có thể xảy ra đặc biệt ở những bệnh nhân dùng glucocorticoid mà khả năng hấp thu calci có thể bị giảm. Những tình trạng này thường

nhỏ và không có triệu chứng. Tuy nhiên, đã có những báo cáo hiếm gặp về tình trạng hạ calci máu có triệu chứng, thỉnh thoảng rất nghiêm trọng và thường xảy ra ở những bệnh nhân mắc các tình trạng dễ mắc bệnh (ví dụ như suy tuyến cận giáp, thiếu hụt vitamin D và kém hấp thu calci)

Colecalciferol (vitamin D₃):

Vitamin D₃ có thể làm gia tăng mức độ tăng calci-huyết và/hoặc tăng calci-niệu khi dùng cho người mắc các bệnh có liên quan tới sự tăng quá mức calcitriol mà không điều hòa được (ví dụ: bệnh bạch cầu, u lympho bào, bệnh sarcoid). Với những người bệnh này cần theo dõi nồng độ calci trong nước tiểu và huyết thanh.

Người bệnh kém hấp thu sẽ có thể không hấp thu đầy đủ vitamin D₃.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Thuốc chỉ được dùng cho phụ nữ sau mãn kinh và do đó không nên dùng trong thời kỳ mang thai hoặc cho phụ nữ đang cho con bú.

Không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng alendronat ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính đối với khả năng sinh sản. Alendronat được dùng trong thời kỳ mang thai ở chuột gây ra tình trạng khó để liên quan đến hạ calci huyết. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra tình trạng tăng calci huyết và độc tính đối với khả năng sinh sản khi dùng liều cao vitamin D.

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú:

Không rõ alendronat/chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ.

Colecalciferol và một số chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đi vào sữa mẹ.

Không nên sử dụng thuốc trong thời gian cho con bú.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Thuốc không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bệnh nhân có thể gặp phải một số tác dụng không mong muốn nhất định (ví dụ: mờ mắt, chóng mặt và đau cơ xương hoặc khớp nghiêm trọng) có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Alendronat

Nếu dùng cùng thức ăn và đồ uống (bao gồm nước khoáng), thuốc bổ sung calci, thuốc kháng acid và một số thuốc uống có thể ảnh hưởng đến quá trình hấp thu alendronat. Do đó, bệnh nhân phải đợi ít nhất 30 phút sau khi uống alendronat trước khi dùng bất kỳ thuốc uống nào khác.

Vì việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có liên quan đến kích ứng đường tiêu hóa, nên cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với alendronat.

Colecalciferol

Olestra, dầu khoáng, orlistat và thuốc cô lập acid mật (ví dụ như cholestyramin, colestipol) có thể làm giảm quá trình hấp thu vitamin D.

Thuốc chống co giật, cimetidin và thiazid có thể làm tăng quá trình dị hóa vitamin D. Có thể cân nhắc bổ sung thêm vitamin D cho từng cá nhân.

Tương kỵ: Do chưa có nghiên cứu đầy đủ về tương kỵ của thuốc, nên không trộn thuốc dùng với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo là phản ứng bất lợi đường tiêu hóa trên bao gồm đau bụng, chứng khó tiêu, loét thực quản, khó nuốt, trướng bụng và trào ngược acid (> 1%).

Các tần suất: *Rất thường gặp* ($\geq 1/10$), *thường gặp* ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), *ít gặp* ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), *hiếm gặp* ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), *rất hiếm gặp* ($< 1/10.000$).

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

<i>Hệ cơ quan</i>	<i>Tần suất</i>	<i>ADR</i>
Rối loạn hệ thống miễn dịch	<i>Hiếm gặp</i>	Phản ứng quá mẫn bao gồm nổi mề đay và phù mạch
Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng	<i>Hiếm gặp</i>	Hạ calci máu có triệu chứng, thường kết hợp với điều kiện thuận lợi.
Rối loạn hệ thần kinh	<i>Thường gặp</i>	Nhức đầu, chóng mặt
	<i>Ít gặp</i>	Chứng khó đọc
Rối loạn mắt	<i>Ít gặp</i>	Viêm mắt (viêm màng bồ đào, viêm xơ cứng hoặc viêm màng cứng)
Rối loạn tai và mê cung	<i>Thường gặp</i>	Chóng mặt
	<i>Hiếm gặp</i>	Thoái hóa xương của kênh thính giác bên ngoài
Rối loạn tiêu hóa	<i>Thường gặp</i>	Đau bụng, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, loét thực quản, khó nuốt, bụng căng, trào ngược acid.
	<i>Ít gặp</i>	Buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, viêm thực quản, viêm thực quản bào mòn, phân đen.
	<i>Hiếm gặp</i>	Hẹp thực quản, loét vòm họng, loét đường tiêu hóa trên (thùng, loét, chảy máu)
Rối loạn da và mô dưới da	<i>Thường gặp</i>	Rụng tóc, ngứa
	<i>Ít gặp</i>	Phát ban, ban đỏ
	<i>Hiếm gặp</i>	Phát ban với nhạy cảm ánh sáng, phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì.
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	<i>Rất thường gặp</i>	Đau cơ xương (xương, cơ hoặc khớp) đó là đôi khi nghiêm trọng
	<i>Thường gặp</i>	Sưng khớp
	<i>Hiếm gặp</i>	Thoái hóa xương hàm; loãng xương không điển hình và gãy xương đùi.
Rối loạn chung	<i>Thường gặp</i>	Suy nhược, phù ngoại biên
	<i>Ít gặp</i>	Triệu chứng thoáng qua giai đoạn cấp tính, điển hình bắt đầu điều trị (đau cơ, khó chịu và hiếm khi, sốt).

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê

Thánh Tông - Q. Hoàn Kiếm - TP. Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

13. Quá liều và xử trí:

Alendronat natri:

Triệu chứng: Không có thông tin đặc biệt về điều trị quá liều với alendronat. Uống quá liều có thể gây giảm calci huyết, giảm phosphat huyết, xuất hiện các tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên như rối loạn tiêu hóa, ợ nóng, viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày.

Xử trí: Cần cho uống sữa hoặc thuốc kháng acid để kết hợp với alendronat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh cần ở tư thế hoàn toàn thẳng đứng.

Colecalciferol (vitamin D₃):

Chưa có dữ liệu ghi nhận độc tính của vitamin D khi cho uống kéo dài ở người lớn khỏe mạnh với liều dưới 10.000 IU/ngày. Trong nghiên cứu lâm sàng trên người lớn khỏe mạnh, liều hàng ngày là 4000 IU vitamin D₃ trong thời gian tới 5 tháng không thấy tăng calci niệu hoặc tăng calci-huyết.

14. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: M05BB03

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị các bệnh loãng xương (Thuốc phối hợp bisphosphonat và vitamin D₃)

Alendronat natri:

Alendronat là một aminobisphosphonat tổng hợp, một chất đồng đẳng của pyrophosphat, có tác dụng đặc hiệu ức chế tiêu 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):

Colecalciferol (Vitamin D₃) là một secosterol, là tiền chất tự nhiên của hormon calcitriol điều hòa calci (1,25-dihydroxycalciferol).

Vitamin D₃ được tạo ra ở da do chuyển hóa quang hóa từ 7-dehydrocholesterol sang tiền vitamin D₃ bằng ánh sáng cực tím. Khi phơi nắng không đủ, thì vitamin D₃ sẽ là chất dinh dưỡng thiết yếu. Vitamin D₃ cần cho sự tạo xương bình thường, có tác dụng duy trì

nồng độ calci và phospho bình thường trong huyết thanh bằng cách tăng hấp thu các chất khoáng này từ thức ăn ở ruột non.

Các dạng hoạt hóa của coledalciferol huy động calci từ xương vào máu và đẩy mạnh tái hấp thu phosphat ở ống thận và tác động trực tiếp lên các tế bào tạo xương để kích thích phát triển xương.

15. Đặc tính dược động học:

Natri alendronat:

Hấp thu:

So với liều tham chiếu tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng trung bình đường uống của alendronat ở phụ nữ là 0,64% đối với liều dao động từ 5 đến 70 mg khi dùng sau 1 đêm nhịn ăn và 2 giờ trước bữa sáng chuẩn.

Sinh khả dụng giảm tương tự như ước tính 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 khi ăn hoặc uống 1 lần đầu tiên trong ngày.

Sinh khả dụng không bị ảnh hưởng đáng kể cho dù alendronat được dùng cùng hoặc sau bữa sáng chuẩn đến 2 giờ. Dùng đồng thời alendronat với cà phê hoặc nước cam làm giảm khả dụng sinh học khoảng 60%.

Ở những đối tượng khỏe mạnh, prednison uống (20 mg x 3 lần/ngày x 5 ngày) không tạo ra sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng về khả dụng sinh học đường uống của alendronat (mức tăng trung bình từ 20 % đến 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 nhanh chóng phân bố lại vào xương hoặc bài tiết qua nước tiểu. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định, không bao gồm xương, là ít nhất 28 lít ở người. Nồng độ alendronat trong huyết tương sau liều điều trị uống quá thấp để phát hiện bằng phân tích (< 5 ng/ml). Liên kết protein trong huyết tương người là khoảng 78 %.

Chuyển hóa:

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

Thải trừ:

Sau một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất [¹⁴C] alendronat, khoảng 50% chất đánh dấu được bài tiết qua nước tiểu trong vòng 72 giờ và ít hoặc không có chất đánh dấu nào được tìm thấy trong phân. Sau một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất 10 mg, 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 vòng 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán thải cuối cùng ở người ước tính vượt quá 10 năm, phản ánh sự giải phóng alendronat khỏi bộ xương. Alendronat không được bài tiết qua hệ thống vận chuyển acid hoặc base của thận ở chuột, và do đó không được dự đoán là sẽ ảnh hưởng đến quá trình bài tiết các sản phẩm thuốc khác qua các hệ thống đó ở người.

Colecalciferol (vitamin D₃):

Hấp thu:

Ở những đối tượng người lớn khỏe mạnh (nam và nữ), sau khi dùng Acid alendronic 70 mg/ Colecalciferol 5.600 IU sau 1 đêm nhịn ăn và 2 giờ trước bữa ăn, diện tích trung bình

dưới đường cong nồng độ huyết thanh-thời gian (AUC₀₋₈₀ giờ) đối với vitamin D₃ (không điều chỉnh theo nồng độ vitamin D₃ nội sinh) là 490,2 ng.giờ/ml. Nồng độ huyết thanh tối đa trung bình (C_{max}) của vitamin D₃ là 12,2 ng/ml và thời gian trung bình để đạt nồng độ huyết thanh tối đa (T_{max}) là 10,6 giờ.

Khả dụng sinh học của 5.600 IU vitamin D₃ trong thuốc tương tự như 5.600 IU vitamin D₃ dùng riêng lẻ.

Phân bố:

Sau khi hấp thu, vitamin D₃ vào máu theo vi thể dưỡng chấp. Vitamin D₃ phân bố nhanh, hầu hết vào gan, tại đó chuyển hóa để cho 25-hydroxy colecalciferol là dạng tích lũy chính. Lượng nhỏ hơn được phân bố vào mô mỡ, mô cơ và tại đó tích lũy dưới dạng vitamin D₃, để rồi sau đó chuyển dần vào tuần hoàn. Vitamin D₃ lưu thông được gắn với protein gắn vitamin D.

Chuyển hóa

Vitamin D₃ chuyển hóa nhanh qua phản ứng hydroxyl hóa ở gan để thành 25-hydroxy colecalciferol, sau đó chuyển hóa ở thận để thành 1,25-dihydroxy colecalciferol là dạng có hoạt tính sinh học. Phản ứng hydroxyl hóa tiếp tục xảy ra trước khi đào thải. Một lượng nhỏ vitamin D₃ sẽ trải qua quá trình glucuro-liên hợp trước khi đào thải.

Thải trừ:

Khi cho người khỏe mạnh dùng vitamin D₃ đánh dấu, sự đào thải trung bình của chất đánh dấu qua nước tiểu sau 48 giờ là 2,4 %, và sau 4 ngày sự đào thải trung bình qua phân của chất đánh dấu là 4,9 %. Trong cả hai trường hợp, chất đánh dấu được đào thải 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 là khoảng 24 giờ.

Bệnh nhân suy thận:

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

Mặc dù không có thông tin lâm sàng nào, nhưng có khả năng là, giống như ở động vật, quá trình đào thải alendronat qua thận sẽ giảm ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận. Do đó, có thể dự kiến sự tích tụ alendronat trong xương nhiều hơn một chút ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

16. Qui cách đóng gói:

Hộp 1 vỉ (nhôm-PVC) x 4 viên.

Hộp 3 vỉ (nhôm-PVC) x 4 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- **Điều kiện bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.
- **Hạn dùng:** 24 tháng tính từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS (NSX)

18. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY TNHH MTV 120 ARMEPHACO

Địa chỉ: Số 118 Vũ Xuân Thiều, Phường Phúc Lợi, Quận Long Biên, Thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Điện thoại: 024.36740054