

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Sedropor 150 mg
Viên nén bao phim



Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần được chất: Acid ibandronic 150 mg (dưới dạng ibandronat natri monohydrat 168,79 mg)

Thành phần tá dược: Povidone K30; cellulose, microcrystalline (type 102); starch, pregelatinized (Starch 1500); Crospovidone-Type A (Kollidon CL); Silica, Colloidal anhydrous; Glycerol Dibehenate (Compritol 888 ATO); Opadry OY-LS-28908 white II (gồm titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, hypromellose 15 cP, macrogol 4000, hypromellose 3 cP, hypromellose 50 cP).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh do tăng nguy cơ gãy xương.
- Tác dụng giảm nguy cơ gãy xương cột sống đã được chứng minh, tuy nhiên hiệu quả trên gãy cổ xương đùi chưa được xác định.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Dùng đường uống.

Nên uống nguyên viên với một ly nước đầy (từ 180 đến 240 ml) khi đang ngồi hoặc đứng ở tư thế thẳng đứng. Không dùng nước có nồng độ calci cao. Nếu nghi ngờ có nồng độ calci cao trong nước máy (nước cứng), nên sử dụng nước đóng chai có hàm lượng khoáng chất thấp.

Bệnh nhân không được nằm trong vòng 1 giờ sau khi dùng Sedropor.

Nước là thức uống duy nhất uống cùng với Sedropor.

Bệnh nhân không được nhai hoặc ngậm viên thuốc, vì có khả năng gây ra loét họng.

Liều dùng

Liều khuyến cáo: 1 viên nén bao phim 150 mg mỗi tháng một lần. Tốt nhất nên dùng thuốc vào cùng một ngày của mỗi tháng.

Sedropor nên được uống vào buổi sáng sau khi ngủ dậy (ngủ ít nhất là 6 tiếng) và 1 giờ trước khi ăn bữa đầu tiên trong ngày (trừ nước ra) hoặc cách bất kỳ sản phẩm thuốc/ chất bổ sung nào khác (kể cả calci).

Nếu quên uống một liều, hướng dẫn bệnh nhân uống lại liều này ngay vào sáng ngày hôm sau, ngay khi bệnh nhân nhớ ra, trừ khi khoảng cách đến liều tiếp theo nhỏ hơn 7 ngày.

Sau đó, bệnh nhân nên dùng liều mỗi tháng một lần như liệu trình ban đầu. Nếu liều dùng tiếp theo nhỏ hơn 7 ngày, bệnh nhân nên bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo theo liệu trình một tháng một lần ban đầu. Bệnh nhân không được dùng hai viên trong cùng một tuần. Nên bổ sung thêm calci và/hoặc vitamin D nếu lượng thức ăn hằng ngày không cung cấp đủ. Thời gian điều trị tối ưu của các bisphosphonat trên bệnh loãng xương chưa được xác định. Cần thiết phải theo dõi điều trị và đánh giá lại theo định kỳ phụ thuộc vào những lợi ích và rủi ro tiềm ẩn khi dùng Sedropor trên từng bệnh nhân, đặc biệt là sau 5 năm sử dụng.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Acid ibandronic không khuyến cáo trên những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc vừa, khi độ thanh thải creatinin bằng hoặc lớn hơn 30 ml/phút.

Bệnh nhân suy gan

Không cần hiệu chỉnh liều.

Người cao tuổi (> 65 tuổi)

Không cần hiệu chỉnh liều.

Trẻ em

Chưa có báo cáo về việc sử dụng Sedropor ở trẻ em dưới 18 tuổi, và Sedropor cũng không được nghiên cứu trên các đối tượng này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Hạ calci huyết.

Bất thường của thực quản làm chậm quá trình làm rỗng thực quản như hẹp hoặc co thắt thực quản.

Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng trong ít nhất 60 phút.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Hạ calci huyết

Cần khắc phục tình trạng hạ calci huyết hiện tại trước khi bắt đầu điều trị bằng Sedropor. Các rối loạn khác của chuyển hóa xương và các chất khoáng cũng nên được điều trị trước. Lượng calci và vitamin D được bổ sung đầy đủ là rất quan trọng trên tất cả các bệnh nhân.

Kích ứng đường tiêu hóa

Các thuốc bisphosphonat khi dùng đường uống có thể gây kích thích cục bộ niêm mạc đường tiêu hóa trên. Do tác dụng kích thích như trên có thể xảy ra và khả năng làm trầm trọng thêm các bệnh tiềm ẩn, nên thận trọng khi dùng Sedropor cho bệnh nhân có vấn đề về tiêu hóa trên (ví dụ như bệnh thực quản Barrett, chứng khó nuốt, các bệnh thực quản khác, viêm dạ dày, viêm tá tràng hoặc loét).

Các phản ứng bất lợi như viêm thực quản, viêm loét thực quản nghiêm trọng và phải nhập viện, hiếm khi chảy máu hoặc kéo theo sau đó bị co thắt hoặc thủng thực quản, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonates đường uống. Các phản ứng bất lợi xảy ra nhiều hơn trên các bệnh nhân không tuân thủ hướng dẫn dùng thuốc hoặc trên những người tiếp tục uống các bisphosphonat sau khi xuất hiện các triệu chứng gợi ý liên quan đến kích ứng thực quản. Bệnh nhân chú ý tuân thủ đúng các hướng dẫn dùng thuốc.

Bác sĩ nên cân trọng với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng báo hiệu ảnh hưởng lên thực quản và bệnh nhân nên được hướng dẫn ngừng dùng thuốc Sedropor và có sự chăm sóc y tế nếu họ xuất hiện các triệu chứng khó nuốt, đau bụng, đau xương ức hoặc chứng ợ nóng gần đây hoặc tình trạng trầm trọng hơn.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, báo cáo cho thấy không có nguy cơ tăng của loét dạ dày và tá tràng với việc sử dụng bisphosphonat đường uống, tuy nhiên trên thực tế lưu hành có một số trường hợp nghiêm trọng và gây biến chứng.

Các thuốc kháng viêm NSAIDs và bisphosphonat đều gây ra các triệu chứng liên quan đến kích ứng đường tiêu hóa, vì vậy nên thận trọng khi dùng đồng thời.

Hoại tử xương hàm

Hoại tử xương hàm thường liên quan đến việc nhổ răng và/hoặc nhiễm trùng cục bộ (bao gồm viêm tủy xương) đã được báo cáo trên những bệnh nhân bị ung thư điều trị phác đồ bao gồm chủ yếu là các bisphosphonat tiêm tĩnh mạch. Nhiều bệnh nhân trong số này cũng nhận được hóa trị và corticosteroid. Hoại tử xương hàm cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị loãng xương dùng bisphosphonat đường uống.

Cần kiểm tra răng miệng và có các biện pháp phòng ngừa thích hợp trước khi điều trị bằng bisphosphonat ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đồng thời (ví dụ ung thư, hóa trị, xạ trị, dùng corticosteroid, vệ sinh răng miệng kém).

Khi điều trị bằng thuốc này, những bệnh nhân này nên hạn chế các thủ thuật nha khoa xâm lấn nếu có thể. Trường hợp 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 bệnh nhân cần thiết có các can thiệp nha khoa, không có dữ liệu đề cập đến việc ngừng điều trị bisphosphonat có làm giảm nguy cơ hoại tử xương hàm hay không. Bác sĩ điều trị nên dựa vào đánh giá lâm sàng và cân nhắc lợi ích/rủi ro trên bệnh nhân.

Gãy xương đùi không điển hình

Các gãy xương đùi không điển hình đã được báo cáo khi điều trị bằng liệu pháp bisphosphonat, chủ yếu trên những bệnh nhân được điều trị lâu dài cho bệnh loãng xương. Những vết nứt xiên ngang hoặc ngắn có thể xảy ra bất cứ nơi nào dọc theo xương đùi từ ngay dưới mấu chuyển bé đến ngay trên lồi cầu.

Gãy xương xảy ra sau khi dù bệnh nhân không có chấn thương nhưng lại than phiền rằng bị đau đùi hoặc đau háng, việc này có thể kéo dài từ vài tuần đến vài tháng trước khi biểu hiện ra của việc gãy xương đùi hoàn toàn. Sự gãy xương thường xảy ra đối xứng; do đó nên kiểm tra xương đùi ở cả hai bên trên những bệnh nhân được điều trị với bisphosphonat mà từng bị gãy xương đùi. Sự lâu lành của những vết nứt này cũng đã được báo cáo. Ngừng điều trị bisphosphonat ở những bệnh nhân bị nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình đồng thời đánh giá tình trạng bệnh nhân để đưa ra cân nhắc điều trị thích hợp.

Trong thời gian điều trị với bisphosphonat, bệnh nhân nên được thông báo về các triệu chứng có thể xảy ra như đau đùi, hông hoặc háng và bất cứ khi nào bệnh nhân thông báo với bác sĩ các triệu chứng như vậy, thì nên đánh giá rằng có thể có gãy xương đùi không điển hình.

Hoại tử xương ống tai ngoài

Hoại tử xương ống 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 xương ống 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 xương ống tai ngoài ở những bệnh nhân dùng bisphosphonat có triệu chứng ở tai như nhiễm trùng tai mãn tính.

Suy thận

Do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, Sedropor không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút.

Không dung nạp galactose

Thành phần tá dược Opadry của thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề không dung nạp galactose di truyền hiếm gặp, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ mang thai

Sedropor chỉ được sử dụng ở phụ nữ sau mãn kinh và không được dùng cho phụ nữ đang ở độ tuổi sinh sản.

Không có dữ liệu đầy đủ cho việc sử dụng acid ibandronic trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy một số độc tính liên quan đến sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn trên người chưa rõ.

Sedropor không được sử dụng trong khi mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ liệu acid ibandronic có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên chuột cho con bú đã chứng minh có sự hiện diện ở mức thấp của acid ibandronic trong sữa sau khi tiêm tĩnh mạch.

Sedropor không được sử dụng trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về tác động lên hệ sinh sản của acid ibandronic trên người. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở chuột cho dùng thuốc bằng đường uống, acid ibandronic làm giảm khả năng sinh sản. Khi cho chuột dùng thuốc bằng đường tiêm tĩnh mạch, acid ibandronic làm giảm khả năng sinh sản ở liều cao khi dùng hàng ngày.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Theo hồ sơ nghiên cứu về dược lực học, dược động học và các báo cáo phản ứng bất lợi, acid ibandronic không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC.

Tương tác thuốc với thức ăn

Sinh khả dụng đường uống của acid ibandronic thường giảm khi có thức ăn. Đặc biệt là các sản phẩm có chứa calci, bao gồm sữa và các cation đa hóa trị khác (như nhôm, magiê, sắt), có khả năng gây cản trở hấp thu acid ibandronic, dựa trên các phát hiện khi nghiên cứu trên động vật. Do đó, bệnh nhân cần nhịn đói qua đêm (ít nhất 6 giờ) trước khi uống ibandronic và tiếp tục nhịn ăn trong 1 giờ sau khi uống acid ibandronic.

Tương tác với các thuốc khác

Không có khả năng xảy ra các tương tác chuyển hóa, vì acid ibandronic không ức chế phần lớn các isoenzyme P450 ở gan người và cũng được thấy là không cảm ứng hệ thống cytochrome P450 ở gan chuột. Acid ibandronic không trải qua quá trình chuyển hóa và được thải trừ chỉ bởi sự bài tiết qua thận.

Các sản phẩm bổ sung calci, thuốc kháng acid hoặc các thuốc đường uống chứa các cation đa hóa trị

Các sản phẩm bổ sung calci, thuốc kháng acid hoặc các thuốc đường uống chứa các cation đa hóa trị (như nhôm, magne, sắt) có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu acid ibandronic. Do đó, bệnh nhân không nên uống các thuốc này trong ít nhất 6 giờ trước khi uống acid ibandronic và trong 1 giờ sau khi uống acid ibandronic.

Acid acetylsalicylic và thuốc NSAIDs

Cần thận trọng khi dùng đồng thời các bisphosphonat với acid acetylsalicylic và các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) vì có liên quan đến kích ứng đường tiêu hóa.

Thuốc chẹn histamin H2 hoặc ức chế bơm proton

Trên hơn 1500 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu BM 16549, so sánh chế độ điều trị liều dùng hàng tháng với liều dùng hàng ngày của acid ibandronic, 14% và 18% bệnh nhân dùng các thuốc chẹn histamin (H2) hoặc các thuốc ức chế bơm proton sau một và hai năm. Trong số những bệnh nhân này, tỷ lệ các tác dụng phụ ở đường tiêu hóa trên ở những bệnh nhân được điều trị với acid ibandronic 150 mg một lần mỗi tháng thì tương tự như ở những bệnh nhân được điều trị với acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày.

Ở những người nam tình nguyện khỏe mạnh và phụ nữ sau mãn kinh, ranitidin dùng đường tĩnh mạch gây tăng sinh khả dụng của acid ibandronic khoảng 20%, có thể là kết quả của acid dạ dày giảm. Tuy nhiên, vì sự gia tăng này nằm trong giới hạn bình thường của sinh khả dụng của acid ibandronic, nên không cần điều chỉnh liều khi dùng Sedropor với các thuốc kháng H2 hoặc các hoạt chất khác làm tăng pH dạ dày.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo hệ thống phân loại hệ cơ quan MedDRA và tần suất xuất hiện. Tần suất xuất hiện được quy ước như sau: Rất thường gặp ($> 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), và không rõ (do không thể ước tính được từ những dữ liệu có sẵn). Trong tần suất xuất hiện, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi xảy ra trên phụ nữ sau mãn kinh khi dùng acid ibandronic 150mg một lần mỗi tháng hoặc acid ibandronic 2,5mg mỗi ngày trong nghiên cứu pha III của nghiên cứu BM 16549 và MF 4411 và các ghi nhận sau khi thuốc được lưu hành.

Phân loại hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn trên hệ miễn dịch		Cơ hen suyễn	Phản ứng quá mẫn	Phản ứng/sốc phản vệ†
Rối loạn trên hệ thần kinh	Nhức đầu	Chóng mặt		
Các rối loạn trên mắt			Viêm mắt†	
Rối loạn hệ tiêu hóa	Viêm thực quản, viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, chứng khó tiêu, tiêu chảy, đau bụng,	Viêm thực quản kèm theo loét/teo thực quản và khó nuốt, nôn mửa, đầy hơi	Viêm tá tràng	

Phân loại hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
	buồn nôn			
Rối loạn trên da và các mô dưới da	Phát ban		Phù mạch, phù mắt, nổi mề đay	Hội chứng Steven-Johnson†, hồng ban đa dạng†, viêm da cơ địa†
Rối loạn mô cơ xương và mô liên kết	Đau khớp, Đau cơ, Đau cơ xương khớp, Chuột rút cơ, Cứng khớp cơ xương	Đau lưng	Gãy xương đùi không điển hình†	Hoại tử xương hàm†, hoại tử xương ống tai ngoài (phản ứng bất lợi của các thuốc bisphosphonat)
Toàn thân	Bệnh giả cúm	Mệt mỏi		

†Thông tin hậu mại.

Báo cáo khi nghi ngờ xuất hiện các phản ứng bất lợi

Điều này hết sức quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi các lợi ích cũng như rủi ro của sản phẩm thuốc.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thông tin cụ thể trong việc điều trị quá liều acid ibandronic.

Tuy nhiên, dựa trên những hiểu biết về loại hợp chất này, khi dùng quá liều đường uống có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi trên đường tiêu hóa trên (như đau bụng, khó tiêu, viêm thực quản, viêm dạ dày hoặc loét) hoặc hạ calci máu. Sữa hoặc thuốc kháng acid có thể được dùng để ngăn acid ibandronic hấp thu, đồng thời điều trị triệu chứng của các phản ứng bất lợi. Do nguy cơ gây kích ứng thực quản, không nên gây nôn và bệnh nhân phải luôn giữ ở tư thế đứng thẳng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị các bệnh liên quan tới xương, nhóm bisphosphonat.

Mã ATC: M05-BA06

Cơ chế tác động

Acid ibandronic là một bisphosphonat rất mạnh thuộc nhóm bisphosphonats chứa nitơ, hoạt động có chọn lọc trên mô xương và đặc biệt ức chế hoạt động của hủy cốt bào mà không ảnh hưởng trực tiếp đến sự hình thành xương. Nó không gây trở ngại cho sự hồi phục của tế bào hủy xương. Acid ibandronic giúp tích lũy khối lượng xương và giảm tỷ lệ gãy xương thông qua việc giảm thiểu quá trình mất xương tăng cao ở phụ nữ sau mãn kinh.

Tác dụng dược lực học

Hoạt động dược lực học của acid ibandronic là ức chế sự hủy xương. Trên *in vivo*, acid ibandronic ngăn sự hủy xương được kích thích trên thực nghiệm gây bởi sự ngừng chức năng tuyến sinh dục, các retinoid, khối u hoặc các chiết xuất từ khối u. Ở chuột non (phát triển

nhanh), sự hủy xương nội sinh cũng bị ức chế, dẫn đến khối xương tăng so với những động vật không được điều trị.

Trên mô hình động vật khẳng định rằng acid ibandronic có khả năng ức chế mạnh hoạt tính hủy cốt bào. Ở chuột đang tăng trưởng, không có bằng chứng về sự khoáng hóa bị suy giảm ngay cả ở liều cao gấp 5000 lần liều cần thiết cho điều trị loãng xương.

Cả hai cách dùng dài ngày, dùng hàng ngày và ngắt quãng (khoảng nghỉ dài không dùng thuốc) trên chuột, chó và khỉ đều có liên quan đến sự hình thành xương mới với chất lượng bình thường đồng thời duy trì hoặc tăng sức mạnh cơ học ngay cả ở ngưỡng liều độc. Ở người, hiệu quả của hai cách dùng, dùng hàng ngày và dùng ngắt quãng (với khoảng thời gian không dùng thuốc là 9-10 tuần) với acid ibandronic đã được xác nhận trong một thử nghiệm lâm sàng (MF 4411), trong đó acid ibandronic đã chứng minh được hiệu quả chống gãy xương.

Trên mô hình động vật, acid ibandronic tạo ra những thay đổi hóa sinh cho thấy ức chế sự hủy xương phụ thuộc liều, bao gồm giảm các chỉ số hóa sinh đánh dấu sự thoái biến collagen của xương ở nước tiểu (như là deoxypyridinolin, và N-telopeptide liên kết chéo của collagen loại I (NTX)).

Trong một nghiên cứu tương đương sinh học giai đoạn 1 được tiến hành ở 72 phụ nữ sau mãn kinh dùng liều 150 mg đường uống mỗi 28 ngày với tổng cộng 4 liều, sự ức chế beta-C-terminal telopeptide (CTX) trong huyết thanh sau liều đầu tiên được ghi nhận sớm 24 giờ sau khi uống (ức chế trung bình 28%), với sự ức chế tối đa trung bình (69%) được ghi nhận sau 6 ngày. Sau liều thứ ba và thứ tư, sự ức chế tối đa trung bình là 74% sau khi dùng thuốc 6 ngày với việc giảm ức chế trung bình xuống 56% được ghi nhận sau khi dùng liều thứ tư 28 ngày. Khi không dùng thuốc nữa, không thấy có sự giảm tiết các chỉ số hóa sinh đánh dấu sự hủy xương.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Các yếu tố nguy cơ như mật độ khoáng xương (BMD) thấp, tuổi tác, có gãy xương từ trước, tiền sử gia đình có gãy xương, chu chuyển xương cao và chỉ số khối cơ thể thấp cần được xem xét để xác định phụ nữ có nguy cơ bị gãy xương.

Acid ibandronic 150 mg dùng mỗi tháng một lần

Mật độ khoáng xương (BMD)

Dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần đã được chứng minh là có hiệu quả ngang với việc dùng acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày trong việc làm tăng mật độ khoáng xương trong hai năm, theo một nghiên cứu mù đôi, đa trung tâm (BM 16549) trên phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương (điểm mật độ khoáng xương cột sống thắt lưng BMD T thể hiện ở bảng dưới đây -2,5 SD là đường nền lúc ban đầu). Điều này đã được chứng minh trong phân tích chính ở năm đầu tiên và phân tích xác nhận tại điểm cuối của năm thứ hai (Bảng 2).

Bảng 2: Sự thay đổi tương đối trung bình ban đầu của mật độ khoáng xương ở cột sống thắt lưng, toàn bộ hông, cổ xương đùi và máu chuyển sau một năm (phân tích sơ cấp) và hai năm điều trị (phân tích xác nhận) trong nghiên cứu BM 16549.

	Dữ liệu sau một năm của nghiên cứu BM 16549		Dữ liệu sau hai năm của nghiên cứu BM 16549	
Thay đổi tương đối trung bình từ đường cơ sở % [95% CI]	Dùng acid ibandronic 2.5 mg hằng ngày (N=318)	Dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần	Dùng acid ibandronic 2.5 mg hằng ngày (N=294)	Dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một

		(N=320)		lần (N=291)
Mật độ khoáng xương cột sống thắt lưng L2-L4	3.9 [3.4, 4.3]	4.9 [4.4, 5.3]	5.0 [4.4, 5.5]	6.6 [6.0, 7.1]
Mật độ khoáng xương của toàn bộ hông	2.0 [1.7, 2.3]	3.1 [2.8, 3.4]	2.5 [2.1, 2.9]	4.2 [3.8, 4.5]
Mật độ khoáng xương của cổ xương đùi	1.7 [1.3, 2.1]	2.2 [1.9, 2.6]	1.9 [1.4, 2.4]	3.1 [2.7, 3.6]
Mật độ khoáng xương của mẫu chuyển	3.2 [2.8, 3.7]	4.6 [4.2, 5.1]	4.0 [3.5, 4.5]	6.2 [5.7, 6.7]

Hơn nữa, dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần đã được chứng minh vượt trội hơn so với dùng acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày để tăng mật độ khoáng xương cột sống thắt lưng phân tích trong một năm, $p = 0,002$ và hai năm, $p < 0,001$.

Trong một năm (phân tích sơ cấp), có 91,3% ($p = 0,005$) bệnh nhân dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần có mật độ khoáng xương cột sống tăng lên trên hoặc bằng đường cơ sở (mật độ khoáng xương đáp ứng), so với 84,0% bệnh nhân đang dùng acid ibandronic 2,5 mg hàng ngày. Sau hai năm, lần lượt có 93,5% ($p = 0,004$) và 86,4% bệnh nhân nhận acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần hoặc acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày đáp ứng với điều trị.

Đối với mật độ xương của toàn bộ hông, có 90,0% ($p < 0,001$) bệnh nhân dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần và 76,7% bệnh nhân dùng acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày có mật độ khoáng xương của hông tăng lên trên hoặc bằng đường cơ sở trong một năm. Sau hai năm, có 93,4% ($p < 0,001$) bệnh nhân đang dùng acid ibandronic 150 mg một lần mỗi tháng và 78,4%, bệnh nhân dùng acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày có mật độ khoáng xương hông tăng lên trên hoặc bằng đường cơ sở.

Khi một tiêu chí nghiêm ngặt hơn được đưa ra, kết hợp cả mật độ khoáng xương của cột sống thắt lưng và hông, có lần lượt 83,9% ($p < 0,001$) và 65,7% bệnh nhân dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần hoặc acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày, là có đáp ứng trong vòng một năm. Sau hai năm, có lần lượt là 87,1% ($p < 0,001$) và 70,5%, bệnh nhân đáp ứng tiêu chí này với liều 150 mg hàng tháng và 2,5 mg mỗi ngày.

Dấu hiệu sinh hóa của chu chuyển xương

Có sự giảm nồng độ CTX trong huyết thanh có ý nghĩa về mặt lâm sàng ở tất cả các thời điểm được đo, tức là các tháng 3, 6, 12 và 24. Sau một năm (phân tích sơ cấp) sự thay đổi tương đối trung bình từ ban đầu là -76% đối với acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần và -67% đối với acid ibandronic 2,5 mg / ngày. Sau hai năm, sự thay đổi tương đối trung bình là -68% và -62% lần lượt với liều 150 mg hàng tháng và 2,5 mg mỗi ngày.

Sau một năm, có 83,5% ($p = 0,006$) bệnh nhân dùng acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần và 73,9% bệnh nhân dùng acid ibandronic 2,5 mg hàng ngày được xác định là đáp ứng điều trị (được xác định là giảm 50% so với ban đầu). Sau hai năm, có lần lượt 78,7% ($p = 0,002$) và 65,6% bệnh nhân được xác định là đáp ứng với liều 150 mg hàng tháng và 2,5 mg hàng ngày.

Dựa trên kết quả nghiên cứu BM 16549, acid ibandronic 150 mg mỗi tháng một lần dự kiến sẽ có hiệu quả trong việc ngăn ngừa gãy xương ngang bằng acid ibandronic 2,5 mg mỗi ngày.

Acid ibandronic 2,5 mg dùng hằng ngày

Trong nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, điều trị bằng giả dược về gãy xương giai đoạn đầu trong ba năm (MF 4411), có sự giảm đáng kể về mật độ khoáng xương về tỷ lệ hình thái học phóng xạ và gãy xương sống lâm sàng được chứng minh (bảng 4). Trong nghiên cứu này, acid ibandronic được đánh giá ở liều uống 2,5 mg mỗi ngày và liều 20 mg không liên tục như một liều thăm dò. Acid ibandronic được uống 60 phút trước khi ăn bữa ăn đầu tiên trong ngày (khoảng thời gian nhịn ăn sau uống thuốc). Nghiên cứu gồm những phụ nữ từ 55 đến 80 tuổi, có ít nhất 5 năm sau mãn kinh, những người này có mật độ khoáng xương của cột sống thắt lưng từ 2 đến 5 SD dưới trung bình tiền mãn kinh (T-score) ở ít nhất một đốt sống [L1-L4], và những người có từ một đến bốn lần gãy xương cột sống. Tất cả bệnh nhân được bổ sung 500 mg calci và 400 IU vitamin D mỗi ngày. Hiệu quả được đánh giá ở 2.928 bệnh nhân. Acid ibandronic 2,5 mg được sử dụng hàng ngày, cho thấy giảm đáng kể về mật độ khoáng xương về tỷ lệ gãy xương sống mới. Phác đồ này làm giảm sự xuất hiện của gãy xương cột sống mới xuống còn 62% ($p = 0.0001$) trong thời gian ba năm của nghiên cứu. Giảm 61% nguy cơ tương đối sau 2 năm ($p = 0,0006$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sau 1 năm điều trị ($p = 0,056$). Tác dụng chống gãy xương là phù hợp trong suốt thời gian nghiên cứu. Không có dấu hiệu của sự suy giảm hiệu quả theo thời gian.

Tỷ lệ gãy xương sống lâm sàng cũng giảm đáng kể xuống còn 49% ($p = 0,011$). Sự tác động mạnh đến quá trình gãy xương sống cũng được phản ánh bởi sự giảm chiều cao đáng kể về mật độ khoáng xương so với giả dược ($p < 0,0001$).

Bảng 3: Kết quả nghiên cứu về gãy xương trong 3 năm MF 4411 (% , 95% CI)

	Giả dược (N=974)	Acid ibandronic 2.5 mg hằng ngày (N=977)
Giảm nguy cơ tương đối gãy xương sống hình thái mới		62 % (40.9, 75.1)
Tỷ lệ gãy xương sống hình thái mới	9.56 % (7.5, 11.7)	4.68 % (3.2, 6.2)
Giảm nguy cơ tương đối gãy xương sống lâm sàng		49 % (14.03, 69.49)
Tỷ lệ gãy xương sống lâm sàng	5.33 % (3.73, 6.92)	2.75 % (1.61, 3.89)
Mật độ khoáng xương thay đổi trung bình trên cột sống thắt lưng so giữa ban đầu và năm thứ 3	1.26 % (0.8, 1.7)	6.54 % (6.1, 7.0)
Mật độ khoáng xương thay đổi trung bình trên toàn bộ hông so giữa ban đầu và năm thứ 3	-0.69 % (-1.0, -0.4)	3.36 % (3.0, 3.7)

Hiệu quả điều trị của acid ibandronic được đánh giá thêm trong một phân tích trên những bệnh nhân ban đầu có điểm số T-score về mật độ khoáng xương của cột sống thắt lưng dưới -2,5. Việc giảm nguy cơ gãy xương sống là rất phù hợp với những gì được thấy trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 4: Kết quả trong nghiên cứu 3 năm về gãy xương MF 4411 (% , 95% CI) trên bệnh nhân có điểm T-score về mật độ khoáng xương cột sống dưới -2,5 lúc ban đầu

	Giả dược (N=587)	Acid ibandronic 2.5 mg hàng ngày (N=575)
Giảm nguy cơ tương đối gãy xương sống hình thái mới		59 % (34.5, 74.3)
Tỷ lệ gãy xương sống hình thái mới	12.54 % (9.53, 15.55)	5.36 % (3.31, 7.41)
Giảm nguy cơ tương đối gãy xương sống lâm sàng		50 % (9.49, 71.91)
Tỷ lệ gãy xương sống lâm sàng	6.97 % (4.67, 9.27)	3.57 % (1.89, 5.24)
Mật độ khoáng xương thay đổi trung bình trên cột sống thắt lưng so giữa ban đầu và năm thứ 3	1.13 % (0.6, 1.7)	7.01 % (6.5, 7.6)
Mật độ khoáng xương thay đổi trung bình trên toàn bộ hông so giữa ban đầu và năm thứ 3	-0.70 % (-1.1, -0.2)	3.59 % (3.1, 4.1)

Trong mẫu tổng thể của nghiên cứu MF4411, không có hiệu quả giảm gãy trên các xương không xương sống, tuy nhiên liều acid ibandronic hàng ngày dường như có hiệu quả trên đối tượng nguy cơ cao (mật độ khoáng xương cổ xương đùi T-score <-3.0), nơi mà nguy cơ gãy các xương không phải xương sống là 69%.

Điều trị hàng ngày với liều 2,5 mg cho kết quả là sự gia tăng đáng kể về mật độ khoáng xương tại các vị trí xương sống và không xương sống trên bộ xương.

Mật độ khoáng xương cột sống sau ba năm tăng so với giả dược là 5,3% và 6,5% so với ban đầu. Tăng ở hông so với đường nền là 2,8% ở cổ xương đùi, 3,4% ở toàn bộ hông, và 5,5% ở mẫu chuyển.

Các dấu hiệu sinh hóa của chu chuyển xương (như CTX tiết niệu và osteocalcin huyết thanh) cho thấy mô hình ức chế như mong đợi trên phụ nữ tiền mãn kinh và đạt mức ức chế tối đa trong khoảng thời gian 3-6 tháng.

Có một sự giảm đáng kể về mật độ lâm sàng của 50% dấu hiệu sinh hóa trong sự tái hấp thu xương đã được quan sát sớm nhất là một tháng sau khi bắt đầu điều trị với acid ibandronic 2,5 mg.

Sau khi ngừng điều trị, có sự đảo ngược về tỷ lệ bệnh lý trước điều trị về sự hủy xương cao liên quan đến loãng xương sau mãn kinh.

Phân tích mô học sinh thiết xương sau hai và ba năm điều trị phụ nữ sau mãn kinh cho thấy xương có chất lượng bình thường và không có dấu hiệu của khiếm khuyết khoáng hóa.

Trẻ em

Sedropor không được nghiên cứu trên các đối tượng trẻ em, do đó không có dữ liệu hiệu quả hoặc an toàn có sẵn cho đối tượng bệnh nhân này.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các tác dụng dược lý chính của acid ibandronic trên xương không liên quan trực tiếp đến nồng độ trong huyết tương trên thực tế, tuy nhiên nó được chứng minh bằng nhiều nghiên cứu khác nhau ở động vật và người.

Hấp thu

Sự hấp thu của acid ibandronic trong đường tiêu hóa trên là rất nhanh sau khi uống và nồng độ trong huyết tương tăng tỷ lệ thuận theo liều và lên đến 50 mg, với liều lớn hơn thì nồng độ này còn cao hơn nữa. Nồng độ huyết tương quan sát tối đa đạt được trong vòng 0,5 đến 2 giờ (trung bình 1 giờ) trong trạng thái nhịn ăn và sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 0,6%. Mức độ hấp thu bị suy giảm khi dùng cùng với thức ăn hoặc đồ uống (trừ nước). Sinh khả dụng giảm khoảng 90% khi acid ibandronic được dùng cùng với bữa sáng tiêu chuẩn so với các đối tượng nhịn ăn. Cả sinh khả dụng và mật độ khoáng xương đều giảm khi thực phẩm hoặc đồ uống được dùng trong vòng 60 phút sau khi uống acid ibandronic.

Phân bố

Sau khi đạt nồng độ toàn thân ban đầu, acid ibandronic gắn kết nhanh chóng với xương hoặc được bài tiết vào nước tiểu. Ở người, thể tích phân bố cuối cùng ít nhất là 90 lít và lượng thuốc đến xương ước tính khoảng 40 - 50% liều tuần hoàn trong máu. Khả năng gắn kết protein trong huyết tương người khoảng 85% - 87% (được xác định *in vitro* ở nồng độ điều trị), và do đó khả năng tương tác thuốc-thuốc do sự thể chỗ là thấp.

Chuyển hóa

Không có bằng chứng cho rằng acid ibandronic được chuyển hóa ở động vật hoặc người.

Thải trừ

Acid ibandronic hấp thu được loại bỏ khỏi tuần hoàn thông qua hấp thu ở xương (ước tính là 40-50% ở phụ nữ sau mãn kinh) và phần còn lại được thải trừ dưới dạng không thay đổi ở thận. Phần không hấp thu của acid ibandronic được thải qua phân.

Khoảng quan sát của thời gian bán thải rộng, thời gian bán thải thường nằm trong khoảng 10-72 giờ. Do các giá trị tính toán được dựa vào thời gian nghiên cứu, liều sử dụng và độ nhạy thử nghiệm, thời gian bán hủy thực sự có thể dài hơn đáng kể, tương tự với các bisphosphonat khác. Nồng độ huyết tương ban đầu giảm nhanh chóng đạt 10% giá trị đỉnh lần lượt trong vòng 3 và 8 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống.

Tổng độ thanh thải của acid ibandronic thấp với giá trị trung bình trong khoảng 84-160 ml/phút. Độ thanh lọc cầu thận (khoảng 60 mL/phút ở phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh) chiếm 50-60% tổng độ thanh thải và có liên quan đến độ thanh thải creatinin. Sự khác biệt rõ ràng giữa tổng lượng thuốc và độ thanh thải ở thận được xem là phản ánh sự hấp thu của xương.

Ngoài ra, acid ibandronic không ức chế các isoenzym P450 của gan người và cũng không ức chế hệ thống cytochrom P450 ở chuột.

Các đối tượng đặc biệt

Giới tính

Sinh khả dụng và dược động học của acid ibandronic tương tự nhau ở nam và nữ.

Chủng tộc

Không có bằng chứng cho thấy bất kỳ sự khác biệt liên quan đến lâm sàng giữa người châu Á và người da trắng trong sự phân bố acid ibandronic. Có rất ít dữ liệu có sẵn trên bệnh nhân gốc Phi.

Bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải ở thận của acid ibandronic trên những bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau có liên quan tuyến tính với độ thanh thải creatinin.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (CLcr bằng hoặc lớn hơn 30 ml/phút), như trong nghiên cứu BM 16549, nơi phần lớn bệnh nhân bị suy thận từ nhẹ đến trung bình.

Đối tượng suy thận nặng (CLcr dưới 30 ml/phút) được uống 10mg acid ibandronic hàng ngày trong 21 ngày, có nồng độ trong huyết tương cao hơn 2-3 lần so với đối tượng có chức năng thận bình thường và tổng thanh thải của acid ibandronic là 44 ml/phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch 0,5 mg, độ thanh lọc tổng số, thận, và không thận lần lượt giảm còn 67%, 77% và 50% ở những đối tượng suy thận nặng nhưng không có sự giảm khả năng dung nạp. Do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, acid ibandronic không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nặng. Dược động học của acid ibandronic không được đánh giá ở những bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối được điều trị bằng cách chạy thận nhân tạo. Dược động học của acid ibandronic ở những bệnh nhân này chưa được biết và không nên sử dụng acid ibandronic trong những trường hợp này.

Bệnh nhân suy gan

Không có dữ liệu dược động học của acid ibandronic trên những bệnh nhân bị suy gan. Gan không có vai trò quan trọng trong việc chuyển hóa acid ibandronic do nó được thải trừ qua sự bài tiết ở thận và bằng cách hấp thu vào xương. Do đó hiệu chỉnh liều là không cần thiết ở bệnh nhân suy gan.

Người cao tuổi

Trong một phân tích đa biến, tuổi không được xem như là một yếu tố độc lập của bất kỳ tham số dược động học nào đã được nghiên cứu. Khi chức năng thận giảm theo độ tuổi, đây là yếu tố duy nhất cần xem xét (xem thêm phần suy thận).

Trẻ em

Không có dữ liệu về việc sử dụng acid ibandronic trong nhóm tuổi này.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 1 viên nén bao phim

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:
PHARMATHEN S.A.

6, Dervenakion str., 15351 – Pallini Attiki, Hy Lạp

