

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

23-10-2019

Lần đầu:...../...../.....

BIVOBONE

(2v x 8v)

Box: 127 x 52 x 18 mm

Blister: 122 x 47 mm

Rx. Prescription only

BIVOBONE

Acid alendronic (as sodium alendronate) 70 mg
Vitamin D3 (coleciferol) (as vitamin D3 1MIU/g)
5600 IU

BRV
Healthcare

ORAL ROUTE

Box of 2 blister x 8 tablets

SDK/Vita:

Số lô SX/ Lot No.:

NSX/ Mfd:

HD/ Exp:

COMPOSITION: Acid alendronic (as sodium alendronate) 70 mg, Vitamin D3 (coleciferol) (as vitamin D3 1MIU/g) 5600 IU and excipients sq. for 1 tablet.

INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION:
Refer to package insert.

STORAGE: Temperature not exceeding 30°C, protected from light and humidity.

SPECIFICATION: In-house.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.

WHO-GMP

Manufacturer:

BRV HEALTHCARE Co., Ltd

Area A, No. 18, Street 09, Hamlet 2A, Tân Thành
Tay Village, Cu Chi District, HCMC.

Rx. Thuốc bán theo đơn

BIVOBONE

Acid alendronic (dưới dạng natri alendronat) 70 mg
Vitamin D3 (coleciferol) (dưới dạng vitamin D3 1MIU/g)
5600 IU

BRV
Healthcare

THUỐC UỐNG

Hộp 2 vỉ x 8 viên nén

THÀNH PHẦN: Acid alendronic (dưới dạng natri alendronat) 70 mg, vitamin D3 (coleciferol) (dưới dạng vitamin D3 1MIU/g) 5600 IU và các tá dược vừa đủ 1 viên nén.

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN: Nơi nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

WHO-GMP

Nhà sản xuất:

CÔNG TY TNHH BRV HEALTHCARE

Khu A, số 18, đường số 09, Ấp 2A, Xã Tân Thành
Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.



BIVOBONE

(2v x 10v)

Box: 127 x 52 x 20 mm

Blister: 122 x 47 mm

Rx. Prescription only

BIVOBONE

Acid alendronic (as sodium alendronate) 70 mg
Vitamin D3 (colecalciferol) (as vitamin D3 1MIU/g)
5600 IU

BRV
Healthcare

ORAL ROUTE

Box of 2 blister x 10 tablets

SDK/Visa:
Số lô SX/ Lot No.:
NSX/ Mfd:
HD/ Exp:

COMPOSITION: Acid alendronic (as sodium alendronate) 70 mg, Vitamin D3 (colecalciferol) (as vitamin D3 1MIU/g) 5600 IU and excipients sq. for 1 tablet.

INDICATIONS, ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS AND FURTHER INFORMATION:
Refer to package insert.

STORAGE: Temperature not exceeding 30°C, protected from light and humidity.

SPECIFICATION: In-house.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN.

READ PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE.

WHO-GMP

Manufacturer:

BRV HEALTHCARE Co., Ltd

Area A, No. 18, Street 09, Hamlet 2A, Tân Thành
Tay Village, Cu Chi District, HCMC.

Rx. Thuốc bán theo đơn

BIVOBONE

Acid alendronic (dưới dạng natri alendronat) 70 mg
Vitamin D3 (colecalciferol) (dưới dạng vitamin D3 1MIU/g)
5600 IU

BRV
Healthcare

THUỐC UỐNG

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén

THÀNH PHẦN: Acid alendronic (dưới dạng natri alendronat) 70 mg, vitamin D3 (colecalciferol) (dưới dạng vitamin D3 1MIU/g) 5600 IU và các tá dược vừa đủ 1 viên nén.

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN: Nơi nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

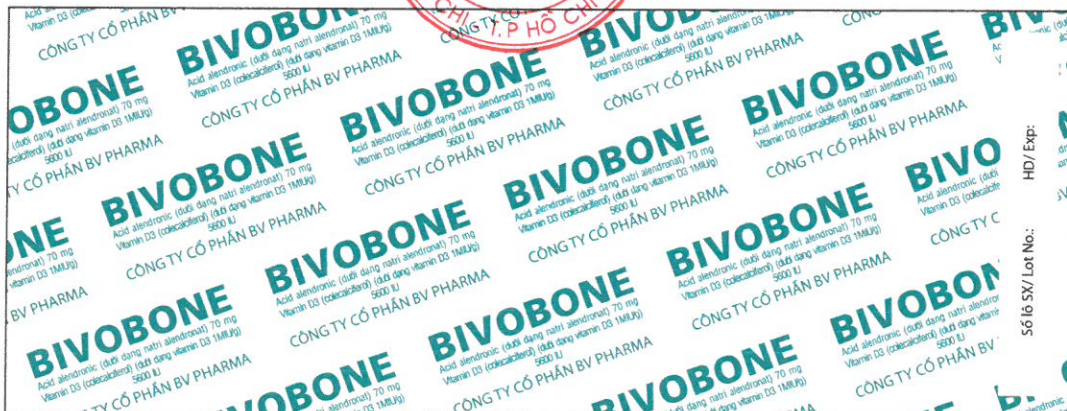
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

WHO-GMP

Nhà sản xuất:

CÔNG TY TNHH BRV HEALTHCARE

Khu A, số 18, đường số 09, Ấp 2A, Xã Tân Thành
Tây, Huyện Củ Chi, TP. HCM.



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx

BIVOBONE

Viên nén

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

ĐỂ XA TẤM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Cho 1 viên

- Thành phần hoạt chất: Acid alendronic (dưới dạng natri alendronat) 70 mg, vitamin D3 (colecalfiferol) (dưới dạng vitamin D3 1MIU/g) 5600 IU.
- Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể 101, povidon K30, lactose monohydrat, croscarmellose natri, silic dioxyd dạng keo khan, magnesi stearat và butyl hydroxytoluen vừa đủ.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén (viên nén hình bầu dục màu trắng hoặc trắng ngà, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn).

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:

Thuốc được dùng để điều trị loãng xương ở phụ nữ mãn kinh có nguy cơ thiếu vitamin D. Thuốc làm giảm nguy cơ gãy xương cột sống và xương hông.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều lượng:

Liều đề nghị là 1 viên, một lần duy nhất mỗi tuần.

- Cần hướng dẫn bệnh nhân nếu lỡ quên dùng một liều thuốc, thì phải uống bù 1 viên vào buổi sáng khi nhớ ra. Không được uống 2 viên trong cùng ngày. Sau đó trở lại uống 1 viên mỗi tuần một lần, vào ngày đã lựa chọn như thời khóa biểu ban đầu.
- Do tính chất tiến trình của bệnh loãng xương, cần phải dùng thuốc lâu dài.
- Thời gian điều trị tối ưu chưa được thiết lập. Sự cần thiết phải tiếp tục điều trị cần được đánh giá lại theo định kỳ dựa trên các lợi ích và nguy cơ tiềm tàng của thuốc cho từng bệnh nhân, đặc biệt là sau 5 năm sử dụng hoặc hơn.
- Bệnh nhân cần được bổ sung calci nếu chế độ ăn uống chưa đầy đủ. Việc bổ sung thêm vitamin D cần được xem xét trên cơ sở từng cá nhân cần tính đến lượng vitamin D đưa vào từ chế độ ăn uống và thực phẩm bổ sung.
- Sự tương đương giữa lượng vitamin D3 5.600 IU đưa vào hàng tuần trong thuốc này với liều vitamin D 800 IU hàng ngày chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác biệt về tuổi tác giữa hiệu quả và độ an toàn của alendronat. Vì vậy không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Suy thận

Do chưa có kinh nghiệm, không nên dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin < 35 ml/phút. Không cần điều chỉnh liều cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin > 35 ml/phút.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc khi sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không nên dùng thuốc này cho trẻ em dưới 18 tuổi vì chưa có dữ liệu về sự phối hợp acid alendronic với colecalfiferol.

Cách dùng: Thuốc dùng qua đường uống.

- Để alendronat có thể được hấp thu đầy đủ:

Chỉ nên uống thuốc với nước thường (không dùng nước khoáng) ít nhất 30 phút trước khi ăn hoặc uống bữa đầu tiên hoặc dùng thuốc khác trong ngày (bao gồm các antacid, thuốc bổ sung calci và vitamin). Các thức uống khác (bao gồm nước khoáng), thực phẩm và một số thuốc khác có thể làm giảm sự hấp thu thuốc.

- Để tạo điều kiện đưa thuốc đến dạ dày dễ dàng và nhờ đó làm giảm sự kích ứng thực quản và tác dụng phụ cần phải:

- + Uống thuốc sau khi thức dậy với một cốc nước đầy (không dưới 200 ml)
- + Phải nuốt trọn viên thuốc, không được nghiền nát hoặc nhai viên thuốc hoặc ngâm cho tan trong miệng vì có tiềm năng gây loét miệng - họng.
- + Không được nằm xuống ít nhất 30 phút sau khi uống thuốc và cho đến khi ăn xong bữa đầu tiên trong ngày.
- + Không uống thuốc lúc đi ngủ hoặc trước khi thức dậy trong ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Người quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dị dạng thực quản làm chậm tháo sạch thực quản như hẹp hoặc không giãn tâm vị thực quản.
- Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng trong ít nhất 30 phút.
- Giảm calci huyết.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:

Đối với alendronat:

Tác dụng phụ trên đường tiêu hóa trên

- Alendronat có thể gây kích ứng tại chỗ niêm mạc đường tiêu hóa trên. Do có tiềm năng làm nặng thêm các bệnh đã có, cần thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân có bệnh lý đang hoạt động về đường tiêu hóa trên, chẳng hạn như khó nuốt, bệnh thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng, loét, hoặc có tiền sử (trong 1 năm qua) bị bệnh đường tiêu hóa chủ yếu như loét hoặc xuất huyết đường tiêu hóa tiến triển, hoặc phẫu thuật ở đường tiêu hóa trên ngoại trừ tạo hình môn vị. Ở các bệnh nhân bị bệnh Barrett thực quản cần xem xét về lợi ích và tiềm năng nguy cơ của alendronat cho từng bệnh nhân.
- Các phản ứng thực quản (đôi khi nặng và phải nhập viện) như viêm thực quản, loét và ăn mòn thực quản, đôi khi sau đó là hẹp thực quản đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang dùng alendronat. Do đó các bác sĩ cần cảnh giác với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng báo hiệu nào về phản ứng thực quản và bệnh nhân cần được hướng dẫn phải ngừng thuốc và tìm đến bác sĩ nếu họ bị các triệu chứng kích ứng thực quản như khó nuốt, đau khi nuốt hoặc đau sau xương ức, ợ nóng mới hoặc ợ nóng cũ nặng thêm.
- Các nguy cơ tác dụng phụ thực quản nặng là nhiều hơn ở các bệnh nhân không thực hiện đúng cách uống thuốc alendronat và / hoặc những người tiếp tục vẫn dùng thuốc sau khi có triệu chứng gợi ý kích ứng thực quản. Hướng dẫn cách dùng thuốc đầy đủ cho bệnh nhân hiểu là rất cần thiết. Bệnh nhân cần được thông báo rằng nếu không làm theo những hướng dẫn này có thể làm tăng nguy cơ các bệnh thực quản.
- Đã có một vài trường hợp bị loét dạ dày và tá tràng được báo cáo sau khi lưu hành sản phẩm trong đó có một số trường hợp nặng và có biến chứng trong khi các thử nghiệm lâm sàng rộng rãi không phát hiện những nguy cơ này.

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 các bệnh nhân bị ung thư đang điều trị theo các phác đồ bao gồm các thuốc bisphosphonat tiêm tĩnh mạch. Nhiều người trong số bệnh nhân này cũng đang được hóa trị và dùng corticosteroid. Hoại tử xương hàm cũng được báo cáo ở các bệnh nhân bị loãng xương dùng các bisphosphonat bằng đường uống.
- Các yếu tố nguy cơ sau đây cần được xem xét khi đánh giá nguy cơ bị hoại tử xương hàm của các bệnh nhân:
 - + Độ mạnh của các thuốc bisphosphonat (mạnh nhất là acid zoledronic), đường dùng và liều tích lũy.
 - + Ung thư, hóa trị, xạ trị, dùng các corticosteroid, dùng các chất ức chế tân sinh, hút thuốc lá.
 - + Có tiền sử về bệnh răng miệng, vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, làm các thủ thuật nha khoa xâm lấn và răng giả không khớp.
- Cần xem xét cho kiểm tra nha khoa thích hợp phòng hờ trước khi điều trị bằng các thuốc bisphosphonat đường uống ở bệnh nhân có tình trạng răng miệng kém.
- Trong khi điều trị cho các bệnh nhân cần tránh làm các thủ thuật nha khoa xâm lấn nếu có thể. Đối với bệnh nhân bị hoại tử xương hàm trong khi điều trị bằng bisphosphonat, phẫu thuật răng có thể làm trầm trọng thêm tình trạng này. Đối với bệnh nhân cần phải làm thủ thuật nha khoa, chưa có dữ liệu cho thấy việc ngưng điều trị bằng bisphosphonat có làm giảm nguy cơ hoại tử xương hàm hay không. Bác sĩ điều trị cần quyết định và hướng dẫn kế hoạch xử lý cho từng bệnh nhân dựa trên sự đánh giá về các mặt lợi ích / và nguy cơ của từng người.
- Trong khi điều trị bằng bisphosphonat, tất cả các bệnh nhân cần được khuyến khích duy trì vệ sinh răng miệng tốt, cần kiểm tra răng thường xuyên, và báo cáo với bác sĩ bất kỳ triệu chứng răng miệng nào như răng lung lay, đau, hoặc sưng răng.

Hoại tử ống tai ngoài

- Hoại tử ống tai ngoài đã được báo cáo khi dùng các bisphosphonat, thường là do điều trị lâu dài. Các yếu tố nguy cơ có thể gây hoại tử ống tai ngoài bao gồm việc sử dụng thuốc steroid và hóa trị và / hoặc các yếu tố nguy cơ tại chỗ như nhiễm trùng hoặc chấn thương. Khả năng bị hoại tử ống tai ngoài cần được xem xét ở các bệnh nhân dùng bisphosphonat xuất hiện các triệu chứng ở tai bao gồm viêm tai mãn tính.

Đau cơ - xương

- Đau xương, đau khớp và/hoặc đau cơ đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng các thuốc bisphosphonat. Theo kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc cho thấy các triệu chứng này hiếm khi nặng và / hoặc gây mất sức. 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 giảm triệu chứng sau khi ngưng thuốc. Các triệu chứng thường tái phát khi dùng lại thuốc đó hoặc dùng một bisphosphonat khác.

Gãy dưới mẫu chuyển không điển hình

- Gãy dưới mẫu chuyển không điển hình và gãy thân xương đùi đã được báo cáo khi dùng liệu pháp bisphosphonat, chủ yếu ở những bệnh nhân điều trị loãng xương lâu dài. Những sự gãy xương xiên hoặc chéo ngắn này có thể xảy ra bất cứ nơi nào dọc theo xương đùi ngay từ dưới mẫu chuyển nhỏ đến phía trên khớp gối. Các trường hợp gãy xương này xảy ra sau khi bị chấn thương nhẹ hoặc không chấn thương và một số bệnh nhân có cảm giác đau ở đùi hoặc háng, thường liên quan đến với tính chất gãy xương do quá căng thẳng, nhiều tuần đến nhiều tháng trước khi xuất hiện gãy xương đùi hoàn toàn. Gãy xương thường là ở 2 bên; do đó xương đùi bên đối diện cần được kiểm tra ở các bệnh nhân điều trị bằng bisphosphonat đã kéo dài gãy xương trực đùi. Các vết gãy xương này khó lành cũng đã được báo cáo. Cần xem xét cho ngưng thuốc bisphosphonat ở bệnh nhân nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình trong khi chờ đánh giá, dựa trên tiềm năng nguy cơ và lợi ích của từng cá nhân.

-Trong thời gian điều trị bằng bisphosphonat bệnh nhân cần được khuyến cáo phải báo cáo ngay nếu có đau ở đùi, hông hoặc háng và bất kỳ bệnh nhân nào có các triệu chứng như vậy phải được đánh giá về gãy xương đùi chưa hoàn toàn.

Suy thận

Không khuyến cáo dùng thuốc cho các bệnh nhân suy thận có hệ số thanh thải creatinin < 35 ml/phút.

Chuyển hóa xương và chất khoáng

- Các nguyên nhân loãng xương không phải do thiếu hụt estrogen và lão hóa nên được xem xét.
- Hạ calci huyết phải được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng alendronat. Các rối loạn khác ảnh hưởng đến sự chuyển hóa chất khoáng (như thiếu vitamin D và suy tuyến cận giáp) cũng cần được điều trị hiệu quả trước khi dùng thuốc này. Hàm lượng vitamin D trong thuốc này không thích hợp để điều chỉnh sự thiếu vitamin D, ở những bệnh nhân có các tình trạng này cần theo dõi calci trong huyết thanh và các triệu chứng hạ calci huyết trong thời gian dùng thuốc này.
- Do tác dụng tích cực của alendronat trong làm tăng chất khoáng của xương, giảm calci và phosphat huyết có thể xảy ra đặc biệt là ở những bệnh nhân đang các thuốc glucocorticoid, ở những người này sự hấp thu calci có thể bị giảm. Các trường hợp này thường là nhẹ và không có triệu chứng. Tuy nhiên, đã có vài trường hợp giảm calci huyết có triệu chứng được báo cáo, mà đôi khi cũng nặng và thường xảy ra ở những bệnh nhân có các bệnh từ trước (như suy tuyến cận giáp, thiếu vitamin D và kém hấp thu calci).

Đối với colecalciferol

Vitamin D3 có thể làm tăng biên độ tăng calci huyết và / hoặc tăng calci niệu khi dùng cho bệnh nhân có bệnh liên quan đến sản xuất quá nhiều calcitriol không được kiểm soát (ví dụ như bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh sarcoid). Cần theo dõi calci trong nước tiểu và calci trong huyết thanh ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân bị kém khả năng hấp thu có thể không hấp thụ đủ vitamin D3.

Lactose

Do sản phẩm có chứa tá dược lactose. Các bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ mang thai:

Chưa có hoặc chưa đủ dữ liệu về sử dụng alendronat cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc tính trên hệ sinh sản. Dùng alendronat trong thời kỳ mang thai ở chuột gây sinh khó liên quan đến hạ kali huyết. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tăng calci và độc tính sinh sản khi dùng liều cao vitamin D. Do đó không nên dùng thuốc này cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai.

Khả năng sinh sản:

Các bisphosphonat xấp nhập vào nền xương, từ đó dần dần được phóng thích trở ra trong nhiều năm. Do đó lượng thuốc xấp nhập vào xương người mẹ và lượng thuốc có sẵn để phóng thích trở lại vào hệ tuần hoàn là có liên quan trực tiếp đến liều lượng và thời gian sử dụng thuốc. Chưa có dữ liệu về tác hại của thuốc trên thai nhi. Tuy nhiên, trên lý thuyết thuốc có thể gây nguy hiểm cho thai nhi, chủ yếu là trên bộ xương, nếu người mẹ mang thai sau khi hoàn tất một liệu trình bằng bisphosphonat. Sự tác động của thuốc trên nguy cơ thay đổi tùy theo thời gian từ lúc ngưng thuốc đến lúc thụ thai, đặc điểm loại thuốc dùng và đường dùng (tiêm tĩnh mạch hay đường uống) còn chưa được nghiên cứu.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa biết alendronat / chất chuyển hóa có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh / trẻ em. Colecalciferol và một số chất chuyển hóa có hoạt tính của nó đi qua sữa mẹ. Không nên sử dụng thuốc này trong thời gian cho con bú.

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

Thuốc không hoặc ít gây ảnh hưởng lên khả năng lái tàu xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên phải sử dụng thận trọng vì có thể có một số tác dụng phụ như mờ mắt, choáng váng, đau xương hoặc khớp nặng.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

Do alendronat

Nếu uống cùng lúc với các thức ăn, thức uống (bao gồm nước khoáng), các sản phẩm bổ sung calci, thuốc kháng acid và một số thuốc uống khác có thể gây ảnh hưởng đến sự hấp thu alendronat. Do đó, bệnh nhân phải chờ ít nhất 30 phút sau khi uống alendronat trước khi dùng bất kỳ thuốc uống nào khác.

Do dùng các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có thể kích ứng đường tiêu hóa, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời với alendronat.

Do colecalciferol

Olestra, dầu khoáng, orlistat, các chất bài tiết mật (như cholestyramin, colestipol) có thể làm giảm hấp thu vitamin D. Các thuốc chống co giật, cimetidin và các thiazid có thể làm tăng sự thoái hóa vitamin D. Cần xem xét bổ sung thêm vitamin D trên cơ sở từng cá nhân.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Các tác dụng phụ sắp xếp theo phân loại và tần suất được liệt kê trong bảng sau:

Phân loại rối loạn	Thường gặp (≥ 1/100 - < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 - < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10000 - < 1/1000)	Rất hiếm gặp (< 1/10000)
Hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn (bao gồm mày đay, phù mạch).	
Chuyển hóa và dinh dưỡng			Hạ calci huyết có triệu chứng, thường liên quan đến các trường hợp có bệnh sẵn.	
Hệ thần kinh	Đau đầu, chóng mặt, vàng.	Rối loạn vị giác.		
Mắt		Viêm mắt (viêm màng bồ đào, viêm củng mạc, viêm quanh củng mạc).		
Tai và mê đạo	Chóng mặt.			Hoại tử ống tai ngoài.
Đường tiêu hóa	Đau bụng, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, viêm loét thực quản, khó nuốt, trướng bụng, ợ hơi.	Buồn nôn, nôn mửa, viêm dạ dày, viêm thực quản, ăn mòn thực quản, tiêu phân đen.	Hẹp thực quản, loét miệng họng, Thủng, loét hay xuất huyết đường tiêu hóa trên.	
Da và mô dưới da	Rụng tóc, ngứa ngứa.	Phát ban, ban đỏ.	Phát ban và nhạy cảm ánh sáng, phản ứng nặng ở da bao gồm hội chứng Steven- Johnson và nhiễm độc da hoại tử.	
Cơ xương và mô liên kết	Đau cơ xương (xương, cơ hoặc khớp), có khi đau nặng.	Sưng khớp.	Hoại tử xương hàm, gãy dưới mẫu chuyển không điển hình và gãy thân xương đùi.	
Tổng quát	Suy nhược, phù ngoại biên.	Các triệu chứng thoáng qua giống phản ứng giai đoạn cấp (đau cơ, khó ở và đôi khi sốt) điển hình khi mới điều trị.		

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

- Các triệu chứng quá liều alendronat: Gồm giảm calci huyết, giảm phosphat huyết và các phản ứng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên như rối loạn tiêu hóa ở dạ dày, ợ nóng, viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày.

Xử trí: Chưa có tài liệu hướng dẫn cụ thể. Nên dùng sữa và các chất kháng acid để liên kết alendronat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh phải được cho ngồi thẳng đứng.

- Chưa có tài liệu ghi nhận về quá liều vitamin D khi dùng dài hạn ở người trưởng thành khỏe mạnh với liều dưới 10.000 IU / ngày. Trong một nghiên cứu lâm sàng ở người lớn khỏe mạnh, dùng vitamin D3 với liều 4.000 IU mỗi ngày trong 5 tháng không gây tăng calci niệu hoặc tăng calci huyết.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC: Mã ATC: M05BB03. Nhóm thuốc: Thuốc trị bệnh xương, nhóm bisphosphonat kết hợp. Thuốc do sự kết hợp của alendronat natri và colecalciferol (vitamin D) có cơ chế tác dụng như sau:

Alendronat

Alendronat natri là một bisphosphonat có tác dụng ức chế sự tiêu xương không gây ảnh hưởng trực tiếp đến sự tạo xương. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy thuốc tích tụ chọn lọc ở các vị trí tiêu xương đang hoạt động. Sự hoạt động của các hủy cốt bào bị ức chế, nhưng không ảnh hưởng đến sự huy động hoặc gắn kết của các hủy cốt bào. Xương được tạo thành trong quá trình điều trị với alendronat có chất lượng bình thường.

Colecalciferol (vitamin D3)

Vitamin D3 được sản xuất ở da nhờ sự biến đổi 7-dehydrocholesterol thành vitamin D3 bởi tia cực tím. Trong trường hợp không có ánh sáng mặt trời tiếp xúc, vitamin D3 là một chất dinh dưỡng thiết yếu. Vitamin D3 được chuyển thành 25-

hydroxyvitamin D3 ở trong gan, và được dự trữ để sử dụng khi cần thiết. Sự 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 khả năng hấp thu calci và phosphat ở ruột cũng như điều hòa nồng độ calci trong huyết thanh, sự đào thải calci và phosphat ở thận, sự tạo xương và sự tiêu xương.

Vitamin D3 cần thiết cho sự tạo xương bình thường. Thiếu vitamin D sẽ tăng khi sự tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và chế độ ăn uống không đầy đủ. Thiếu vitamin D có liên quan đến sự mất cân bằng calci, sự mất xương và tăng nguy cơ gãy xương. Trong những trường hợp nặng, có thể dẫn đến chứng cường tuyến cận giáp thứ phát, giảm phosphat huyết, nhược 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 các nguy cơ và hậu quả của các bệnh này.

Loãng xương được định nghĩa là mật độ khoáng của xương cột sống hoặc xương hông có 2,5 độ lệch chuẩn dưới giá trị trung bình so với một người trẻ bình thường hoặc bị gãy xương do té ngã trước đây, bất chấp mật độ xương.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Alendronat

Hấp thu

So với một liều chuẩn tiêm tĩnh mạch, khả dụng sinh học đường uống trung bình ở phụ nữ là 0,64% với những liều trong phạm vi từ 5 – 70 mg uống sau một đêm nhịn ăn và 2 giờ trước một bữa ăn sáng chuẩn. Sinh khả dụng giảm khoảng 0,46% và 0,39% khi alendronat được uống một giờ hoặc nửa giờ trước bữa sáng chuẩn. Trong các nghiên cứu loãng xương alendronat có hiệu quả khi được dùng ít nhất 30 phút trước bữa ăn hoặc uống đầu tiên trong ngày.

Thành phần alendronat trong viên thuốc kết hợp là tương đương với viên alendronat 70 mg đơn chất.

Khả dụng sinh học là không đáng kể cho dù alendronat được dùng cùng với hoặc hai giờ sau khi ăn sáng chuẩn. Dùng đồng thời alendronat với cả phê hay nước cam làm giảm sinh khả dụng khoảng 60%.

Ở người khỏe mạnh, uống prednisolon (20 mg, 3 lần mỗi ngày trong 5 ngày) không làm bất kỳ sự thay đổi có ý nghĩa lâm sàng nào về sinh khả dụng đường uống của alendronat (tăng trung bình từ 20% đến 44%).

Phân bố

Các nghiên cứu ở chuột cho thấy sau khi tiêm tĩnh mạch 1 mg / kg, alendronat được phân phối trước tiên đến các mô mềm nhưng sau đó nhanh chóng được tái phân phối vào bộ xương hoặc bài tiết qua nước tiểu. Ở người thể tích phân phối ổn định trung bình trong xương ít nhất là 28 lít. Nồng độ thuốc trong huyết tương sau liều điều trị là quá thấp để phát hiện bằng phân tích (<5 ng / ml). Liên kết với protein trong huyết tương người là khoảng 78%.

Chuyển hóa

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

Thải trừ

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn (^{14}C) alendronat, khoảng 50% chất phóng xạ được bài tiết trong nước tiểu trong vòng 72 giờ và rất ít hoặc không tìm thấy trong phân. Sau tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 10 mg, độ thanh thải ở thận của alendronat là 71 ml / phút, và độ thanh thải toàn thân không 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 của thuốc ở người ước tính là hơn 10 năm, phản ánh sự phóng thích alendronat từ bộ xương. Alendronat không bài tiết qua các hệ vận chuyển có tính acid hoặc kiềm của thận ở chuột, và do đó người ta nghĩ rằng nó không bị ảnh hưởng bởi sự bài tiết của các thuốc khác qua các hệ thống đó trong cơ thể người.

Colecalciferol

Hấp thu

Đối với người lớn khỏe mạnh (nam và nữ), sau khi dùng viên thuốc kết hợp 70 mg / 5600 IU sau khi nhịn ăn qua đêm và hai giờ trước bữa ăn, $\text{AUC}_{0-120\text{ giờ}}$ đối với vitamin D3 (không điều chỉnh đối với 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 106 giờ. Khả dụng sinh học của vitamin D3 5600 IU trong thuốc tương tự như 5600 IU vitamin D3 khi sử dụng một mình.

Phân bố

Sau khi hấp thu, vitamin D3 đi vào máu như là một phần của các chylomicron. Vitamin D3 được phân bố nhanh chóng chủ yếu ở gan, nơi nó chuyển hóa thành 25-hydroxyvitamin D3, là dạng dự trữ chính. Một lượng nhỏ hơn được phân bố đến mô mỡ và mô cơ và được lưu trữ dưới dạng vitamin D3 tại các vị trí này để sau này phóng thích thành dạng lưu thông. Vitamin D3 dạng lưu thông được gắn kết với protein gắn kết vitamin D.

Chuyển hóa

Vitamin D3 được chuyển hóa nhanh chóng ở gan bằng sự hydroxyl hóa thành 25-hydroxyvitamin D3, và sau đó được chuyển hóa trong thận thành 1,25-dihydroxyvitamin D3, đại diện cho dạng có hoạt tính sinh học. Thuốc được hydroxyl hóa tiếp trước khi được thải trừ. Một tỷ lệ nhỏ vitamin D3 bị glucuronid hóa trước khi đào thải.

Thải trừ

Khi vitamin D3 có đánh dấu phóng xạ được sử dụng cho những người khỏe mạnh, sự bài tiết chất phóng xạ qua thận sau 48 giờ trung bình là 2,4%, và sự bài tiết chất phóng xạ qua phân sau 4 ngày trung bình là 4,9%. Trong cả hai trường hợp, chất phóng xạ thải ra chủ yếu là chất chuyển hóa của thuốc mẹ. Thời gian bán thải của vitamin D3 trong huyết thanh sau khi dùng viên kết hợp 70 mg/2800IU là khoảng 24 giờ.

Suy thận

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy thuốc không tích lũy ở xương mà nhanh chóng được bài tiết qua nước tiểu. Không có bằng chứng về sự hấp thu bão hòa ở xương sau khi dùng thuốc dài hạn với liều tiêm tĩnh mạch lên đến 35 mg/kg ở động vật. Mặc dù chưa có thông tin lâm sàng, có khả năng là cũng như ở động vật, sự thải trừ alendronat qua thận sẽ giảm ở các bệnh nhân suy thận. Vì vậy, ở bệnh nhân suy thận dự kiến sẽ có sự tích tụ alendronat ở xương hơi nhiều hơn.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 2 vỉ x 8 viên hoặc hộp 2 vỉ x 10 viên (vỉ nhôm – nhôm).

BẢO QUẢN: Nơi nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 30 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT: CÔNG TY TNHH BRV HEALTHCARE

Địa chỉ: Khu A, số 18, đường số 09, Ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, TP.HCM.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Chu Quốc Thịnh

