195/100 28611 BS1

PREPRESS - INFORMATION	PREPRESS - ROCHE BASEL		CUSTOMER
Format 46 x 22 x 120 mm Register Nr. 10.045 NP 2010	Control Proof Date: ..... Visa:	New Proof Date: ..... Visa:	Corrections Date: ..... Visa: .....
	OK for Printing Date: ..... Visa:	Control File Date: ..... Visa:	OK for Printing Date: ..... Visa: .....

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 04/7/2018

TAKEDA PHARMACEUTICALS (ASIA PACIFIC) PTE. LTD. SINGAPORE
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI T.P HỒ CHÍ MINH

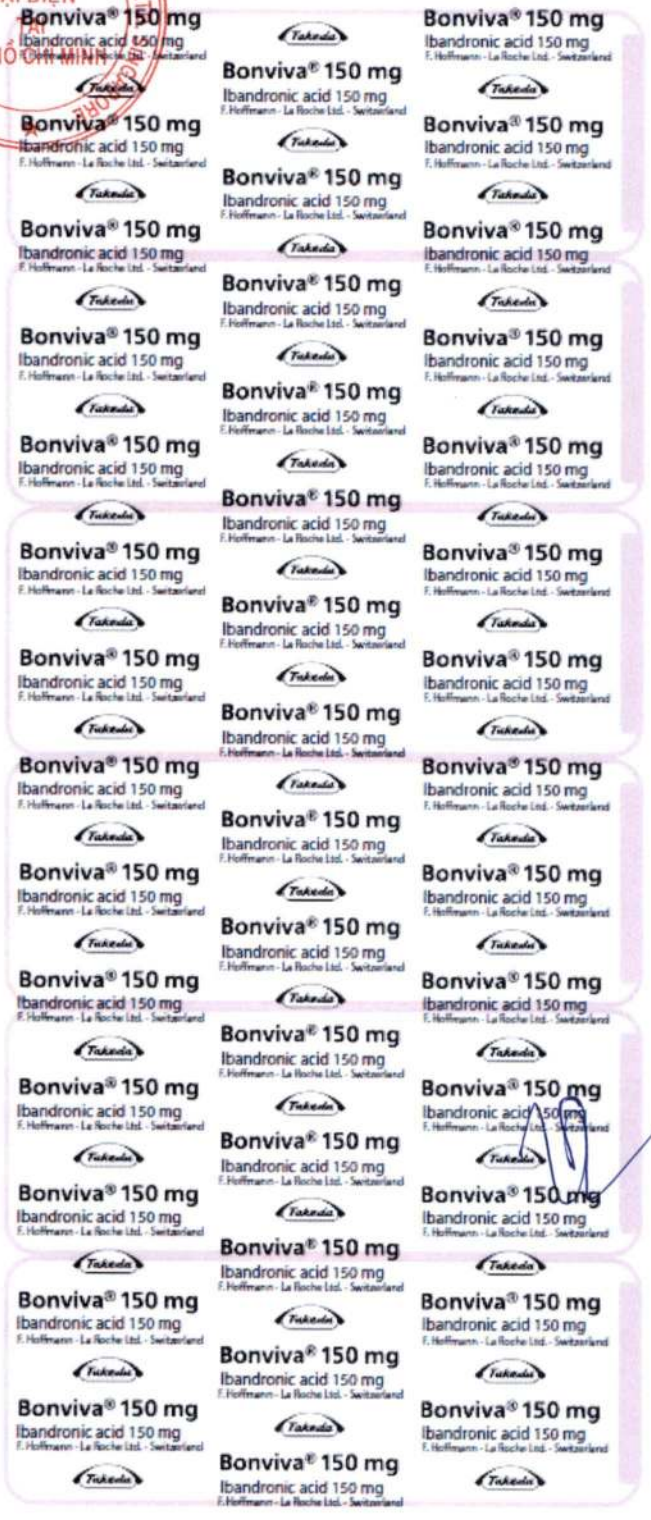
External Supply Europe, Artwork

File name: mock up CN Bonviva 150 mg 1 tabl VNM *(Rx added)*			**Proof number:** 4 **Name/Initials:** Lea Midtgaard Bechmann / LMB
Market: Vietnam (VNM)		**Version nr.:** N/A	**Date:** 22.12.2017
Format: 46 x 22 x 120 mm		**Braille:** N/A	**Printed colours:**
Variable data:			Pantone 271 C ☐
English:	Local language:	Variable data:	Pantone 540 C ☐
EXP	EXP	N/A	Pantone 2995 C ☐
LOT	LOT NO	N/A	Pantone 185 C ☐
MAN	MFG	N/A	**Non printed colours:**
N/A	N/A	N/A	Die cut ☐
Code(s):			☐ ☐
GTIN: N/A	Pharma code: N/A (added by Roche)		**Font(s):** N/A

https://asia-genomics.vn/

https://asia-genomics.vn/

TAKEDA PHARMACEUTICALS (ASIA PACIFIC) PTE. LTD.
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN
T.P HỒ CHÍ MINH



https://asia-genomics.vn/

Hướng dẫn sử dụng cho cán bộ y tế

Bonviva®

Ibandronic acid

Bisphosphonate - Thuốc điều trị các bệnh xương (M05)

1. DẠNG DƯỢC PHẨM

Viên nén bao phim Bonviva 150mg

Viên nén bao phim có hình thuôn và có màu trắng đến trắng ngà. Viên nén được khắc "BNVA" lên một mặt và "150" ở mặt kia.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Hoạt chất chính: acid ibandronic, muối monosodium, monohydrate

Một viên nén bao phim 150mg có chứa 168.75mg acid ibandronic, muối monosodium, monohydrate tương đương với 150mg acid ibandronic.

Tá dược, xem phần 5.1 Danh sách tá dược.

3. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

3.1 Các chỉ định điều trị

Bonviva 150mg được chỉ định để điều trị loãng xương sau mãn kinh, để giảm nguy cơ gãy xương.

Điều trị loãng xương: Loãng xương có thể được khẳng định bởi phát hiện khối lượng xương thấp (điểm T < -2,0 SD) và hiện tại hoặc tiền sử bị gãy xương do loãng xương, hoặc khối lượng xương thấp (điểm T < - 2.5 SD) mà không có ghi nhận gãy xương do loãng xương trước đây.

3.2 Liều lượng và cách dùng

3.2.1 Liều chuẩn

Liều khuyến cáo của Bonviva cho điều trị là một viên nén bao phim 150mg một tháng một lần. Tốt nhất nên dùng viên thuốc vào cùng một ngày của mỗi tháng.

Nên dùng Bonviva 60 phút trước bữa ăn hoặc uống (không phải là nước) đầu tiên của ngày (xem phần 3.5) hoặc trước khi dùng bất kỳ thuốc uống hoặc chất bổ sung nào khác (bao gồm can xi):

- Nên nuốt toàn bộ viên thuốc với một cốc đầy nước lọc (180 đến 240ml) trong khi bệnh nhân đang ngồi hoặc đứng thẳng. Bệnh nhân không nên nằm xuống trong vòng 60 phút sau khi uống Bonviva.
- Nước lọc là nước uống duy nhất nên dùng với Bonviva. Nên ghi nhớ rằng, một vài loại nước khoáng có thể có hàm lượng can xi cao hơn và vì vậy không nên sử dụng.
- Bệnh nhân không nên nhai hoặc ngậm viên nén vì nguy cơ gây loét miệng hầu.

Bệnh nhân nên dùng can xi hoặc vitamin D bổ sung nếu chế độ ăn không đầy đủ.

Trong trường hợp quên dùng liều của một tháng nào đấy, bệnh nhân nên được hướng dẫn uống viên Bonviva 150mg vào buổi sáng sau khi nhớ ra viên thuốc nhỡ, trừ khi thời gian đến liều tiếp theo là trong vòng 7 ngày. Sau đó bệnh nhân nên quay trở lại dùng liều hàng tháng theo đúng ngày đã lên kế hoạch lúc ban đầu.

Nếu liều tiếp theo đến trong vòng 7 ngày, bệnh nhân nên đợi cho đến liều tiếp theo và sau đó tiếp tục uống viên thuốc của tháng như kế hoạch ban đầu. Bệnh nhân không nên uống hai viên 150mg trong vòng một tuần.

https://asia-genomics.vn/

3.2.2 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Bệnh nhân bị suy gan
Không cần thiết phải điều chỉnh liều (xem phần 4.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt)

Bệnh nhân bị suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy thận nhẹ hoặc trung bình khi độ thanh thải creatinine ≥ 30ml/ phút. Độ thanh thải dưới 30ml/ phút, không nên sử dụng do chưa có kinh nghiệm lâm sàng.

Người già
Không cần phải điều chỉnh liều.

Trẻ em
Tính an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

3.3 Chống chỉ định

Bonviva chống chỉ định ở những bệnh nhân được biết là quá mẫn với acid ibandronic hoặc với bất kỳ tá dược nào. Bonviva chống chỉ định ở những bệnh nhân giảm can xi máu không điều chỉnh được. Cũng như tất cả các bisphosphonate được chỉ định điều trị loãng xương, tình trạng giảm can xi máu có từ trước cần phải được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị với Bonviva.

Như với nhiều bisphosphonate khác Bonviva chống chỉ định ở bệnh nhân có những bất thường về thực quản như hẹp hay không co dãn được mà nó có thể làm chậm quá trình làm rỗng thực quản (xem Những lưu ý và thận trọng). Bonviva chống chỉ định ở bệnh nhân không thể đứng hay ngồi thẳng trong ít nhất 60 phút (Xem phần Liều lượng và cách dùng và phần 3.4 Những lưu ý và thận trọng)

3.4 Những lưu ý và Thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Giảm can xi máu và các rối loạn khác của chuyển hoá xương và chất khoáng nên được điều trị một cách hiệu quả trước khi điều trị với Bonviva. Bổ sung đầy đủ can xi và vitamin D là quan trọng với tất cả các bệnh nhân.

Các bisphosphonate dùng đường uống có thể gây kích ứng tại chỗ trên niêm mạc của ống tiêu hóa trên. Vì những tác dụng kích ứng có thể xảy ra này và nguy cơ làm xấu đi các bệnh tiềm ẩn, nên thận trọng khi sử dụng Bonviva cho những bệnh nhân đang có vấn đề về đường tiêu hóa trên (như thực quản Barett đã biết, chứng khó nuốt, viêm dạ dày, viêm tá tràng hay loét)

Các tác dụng không mong muốn như viêm thực quản, loét thực quản và ăn mòn thực quản trong vài trường hợp nghiêm trọng cần nhập viện, các trường hợp hiếm kèm xuất huyết hay theo đó là hẹp hay thủng thực quản đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với bisphosphonate đường uống. Nguy cơ xảy ra các phản ứng không mong muốn trên thực quản cao hơn ở những bệnh nhân không tuân thủ hướng dẫn về liều dùng và/ hoặc tiếp tục sử dụng bisphosphonate đường uống sau khi đã có các triệu chứng gợi ý về kích ứng thực quản. Vì vậy, bệnh nhân nên đặc biệt lưu ý và nên tuân thủ đúng các hướng dẫn sử dụng (xem phần 3.2.1 Liều chuẩn).

Các bác sĩ nên cảnh giác với các dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý phản ứng thực quản có thể xảy ra trong quá trình điều trị, và bệnh nhân nên được hướng dẫn ngừng dùng Bonviva và đi khám bác sĩ nếu xuất hiện các triệu chứng kích thích thực quản như là khó nuốt hoặc khó nuốt nặng lên, đau khi nuốt, đau sau xương ức, hoặc ợ nóng.

Trong khi không thấy gia tăng nguy cơ ở các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, đã có các báo cáo hậu mãi về việc loét dạ dày và tá tràng khi dùng bisphosphonate đường uống, vài trường hợp nghiêm trọng và kèm biến chứng

Do cả hai thuốc NSAID và bisphosphonate có liên quan đến kích thích dạ dày, nên thận trọng khi dùng chung các thuốc này với Bonviva.

Hoại tử hàm (ONJ) đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với bisphosphonate. Hầu hết các trường hợp là ở bệnh nhân ung thư tiến hành điều trị nha khoa, nhưng vài trường hợp xảy ra trên bệnh nhân loãng xương mãn kinh và các chẩn đoán khác. Các yếu tố nguy cơ được biết cho hoại tử hàm bao gồm chẩn đoán ung thư, điều trị kết hợp (như hóa trị bao gồm ức chế sinh mạch, xạ trị, corticosteroid), và các rối loạn đi kèm (như

https://asia-genomics.vn/

thiếu máu, bệnh đông máu, nhiễm khuẩn, đã từng bị bệnh nha khoa). Hầu hết các trường hợp báo cáo là ở bệnh nhân điều trị với bisphosphonate tiêm tĩnh mạch nhưng có vài trường hợp bệnh nhân dùng đường uống.

Đối với những bệnh nhân tiến triển hoại tử hàm khi đang điều trị với bisphosphonate, giải phẫu răng có thể làm tình trạng trầm trọng hơn. Đối với những bệnh nhân cần điều trị nha khoa, hiện không có dữ liệu để gợi ý xem việc ngừng sử dụng bisphosphonate có làm giảm nguy cơ hoại tử hàm hay không. Phán đoán lâm sàng của bác sĩ điều trị sẽ hướng dẫn kế hoạch xử lý cho mỗi bệnh nhân dựa trên đánh giá lợi ích/nguy cơ.

Các trường hợp hoại tử ở các vị trí hàm mặt khác bao gồm ống tai ngoài đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với bisphosphonate bao gồm ibandronate. Các yếu tố nguy cơ tương tự như hoại tử hàm. Các yếu tố nguy cơ khác có thể bao gồm chấn thương nhỏ lặp lại (như thói quen dùng tăm bông). Khả năng xảy ra hoại tử ống tai ngoài nên được xem xét ở bệnh nhân dùng phosphonate mà hiện có các triệu chứng về tai bao gồm nhiễm khuẩn tai mãn tính.

Thuốc này có chứa lactose. Những bệnh nhân bị các bệnh di truyền hiếm gặp gây không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase ở người Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

3.5 Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc

Các tương tác thuốc-thức ăn

Các sản phẩm có chứa can xi và các cation đa trị (như nhôm, magiê, sắt), bao gồm sữa và thức ăn, có thể ảnh hưởng tới sự hấp thu của Bonviva, điều này phù hợp với những nghiên cứu ở động vật. Vì vậy, với những sản phẩm này, bao gồm cả thức ăn, phải ngưng sử dụng trong vòng sau khi uống thuốc 60 phút.

Các tương tác thuốc-thuốc

Các chất bổ sung can xi, các thuốc kháng acid và một vài thuốc uống có chứa các cation đa trị (như nhôm, ma giê, sắt) có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu Bonviva. Vì vậy, bệnh nhân nên đợi 60 phút sau khi uống Bonviva trước khi dùng các thuốc này.

Các nghiên cứu tương tác dược động học ở những phụ nữ sau mãn kinh đã chứng minh không có bất kỳ khả năng tương tác với tamoxifen hoặc liệu pháp hormone thay thế (oestrogen). Không có tương tác thuốc nào được ghi nhận với melphalan/ prednisolone ở những bệnh nhân đa u tuỷ.

Ở những người nam tình nguyện khoẻ mạnh và những phụ nữ sau mãn kinh, ranitidine dùng đường tĩnh mạch làm tăng sinh khả dụng của acid ibandronic khoảng 20%, do tính acid dạ dày giảm. Tuy nhiên, vì số tăng này nằm trong giới hạn bình thường của sinh khả dụng của acid ibandronic, không cần phải điều chỉnh liều khi Bonviva được dùng với các thuốc kháng H_2 hoặc các thuốc khác làm tăng pH dạ dày.

Liên quan đến sự sắp xếp vị trí, không có tương tác thuốc nào được xem là có ý nghĩa lâm sàng, vì acid ibandronic không ức chế các isoenzyme P450 chủ yếu ở gan người và được xem là không cảm ứng hệ thống cytochrome P450 ở gan chuột. Ngoài ra, khả năng gắn kết protein huyết tương thấp tại nồng độ điều trị và vì vậy acid ibandronic không thể thay chỗ các thuốc khác. Acid ibandronic bị đào thải chỉ bởi sự tiết ở thận và không trải qua bất kỳ sự biến đổi sinh học nào. Con đường đào thải dường như không bao gồm các hệ thống vận chuyển acid hoặc ba zơ đã biết có liên quan đến sự tiết của các thuốc khác.

Trong một nghiên cứu một năm ở những phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương (BM16549), tỉ lệ các tác dụng phụ ở đường tiêu hoá trên ở những bệnh nhân dùng đồng thời aspirin hoặc các thuốc NSAID là tương đương ở những bệnh nhân dùng Bonviva 2,5mg dùng hàng ngày hoặc 150mg một tháng một lần.

Trên 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% bệnh nhân dùng các thuốc chẹn histamine (H2) hoặc các thuốc ức chế bơm proton. Trong số những bệnh nhân này, tỉ lệ các tác dụng phụ ở đường tiêu hoá trên ở những bệnh nhân điều trị với Bonviva 150mg một lần mỗi tháng là tương đương ở những bệnh nhân được điều trị với Bonviva 2,5mg dùng hàng ngày.

3.6 Phụ nữ có thai và cho con bú

Không nên dùng Bonviva cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Phụ nữ có thai

https://asia-genomics.vn/

Không có bằng chứng về nhiễm độc thai trực tiếp hoặc tác động gây quái thai của acid ibandronic liều uống hàng ngày điều trị cho chuột và thỏ, không có các tác động ngoại ý lên sự phát triển của thế hệ F_1 ở chuột. Các tác dụng ngoại ý của acid ibandronic trong các nghiên cứu độc tính sinh sản ở chuột là các tác dụng ngoại ý được ghi nhận với các thuốc bisphosphonate vì cùng một nhóm. Chúng bao gồm giảm vị trí làm tổ, ảnh hưởng đến quá trình chuyển dạ tự nhiên (đẻ khó), và tăng sự biến đổi phủ tạng (hội chứng thận khung chậu niệu quản). Các nghiên cứu chuyên biệt cho chế độ điều trị hàng tháng chưa được tiến hành.

Không có kinh nghiệm lâm sàng với Bonviva ở phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú

Ở chuột cho con bú được điều trị acid ibandronic dùng đường tĩnh mạch với liều 0,08mg/kg/ngày. Nồng độ cao nhất của acid ibandronic trong sữa là 8,1ng/ml và được thấy sau khi dùng đường tĩnh mạch trong vòng hai giờ đầu. Sau 24 giờ, nồng độ trong sữa và huyết tương là tương đương, và tương đương khoảng 5% nồng độ đo được sau hai giờ.

Người ta chưa biết liệu Bonviva được tiết qua sữa người hay không.

3.7 Tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu nào về tác động lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được tiến hành.

3.8 Các tác dụng không mong muốn

Tóm tắt thông tin an toàn

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nhất được báo cáo là phản ứng phản vệ/sốc, gãy xương đùi không điển hình, hoại tử hàm, kích ứng tiêu hóa, viêm mắt (xem phần *"Mô tả một số tác dụng không mong muốn chọn lọc"*)

Tác dụng không mong muốn được báo cáo với tần suất nhiều nhất là đau khớp và các triệu chứng giống cúm. Các triệu chứng này là đặc trưng liên quan đến liều đầu tiên, thường xảy ra trong thời gian ngắn, mức độ nhẹ hay trung bình, và thường mất đi trong suốt quá trình điều trị mà không cần điều trị (xem phần "Chứng bệnh giống cúm")

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Bảng 1 trình bày danh sách đầy đủ các tác dụng không mong muốn đã được biết đến. Tính an toàn khi điều trị bằng liều uống ibandronic acid 2,5 mg mỗi ngày được đánh giá trên 1251 bệnh nhân trong 4 thử nghiệm có kiểm soát, so sánh với giả dược, với phần lớn bệnh nhân đến từ nghiên cứu chủ chốt 3 năm về gãy xương (MF4411).

Trong một nghiên cứu 2 năm trên phụ nữ mãn kinh loãng xương (BM 16549) tính an toàn chung của Bonviva 150 mg một lần mỗi tháng và ibandronic acid 2,5 mg mỗi ngày là như nhau. Tỷ lệ toàn bộ bệnh nhân gặp phản ứng không mong muốn là 22,7% và 25% đối với Bonviva 150 mg mỗi tháng một lần tương ứng sau một năm và hai năm. Hầu hết các trường hợp đều không dẫn đến ngừng điều trị.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo phân loại và tần suất và cơ quan MedDRA. Tần suất được định nghĩa theo quy ước sau: rất thường gặp (≥1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000), tần suất chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Tác dụng không mong muốn xảy ra trên phụ nữ mãn kinh sử dụng Bonviva 150 mg mỗi tháng một lần hay ibandronic acid 2,5 mg mỗi ngày trong nghiên cứu pha III BM16549 và MF4411 và theo báo cáo hậu mãi.

Phân loại hệ thống cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch		Làm trầm trọng bệnh hen	Phản ứng quá mẫn	Sốc/ phản ứng phản vệ*†
Rối loạn hệ thần kinh	Nhức đầu	Chóng mặt		
Rối loạn về mắt			Viêm mắt*†	

https://asia-genomics.vn/

Rối loạn tiêu hóa*	Viêm thực quản, Viêm dạ dày, Bệnh trào ngược dạ dày-thực quản, Khó tiêu, Tiêu chảy, Đau bụng, Buồn nôn	Viêm thực quản bao gồm loét thực quản hay hẹp và khó nuốt, Nôn, Đầy hơi	Viêm tá tràng	
Rối loạn da và mô dưới da	Đỏ da		Phù mạch, Phù mặt, Mày đay	Hội chứng Stevens-Johnson†, Ban đỏ đa dạng†, Viêm da bóng nước†
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Đau khớp, Đau cơ, Đau cơ xương, Chuột rút, Cứng cơ xương	Đau lưng	Gãy thân xương đùi và dưới mấu chuyển không điển hình†	Hoại tử hàm*† Hoại tử ống tai ngoài (tác dụng không mong muốn của nhóm bisphosphonate)†
Các rối loạn chung và tình trạng tại vị trí tiêm	Chứng bệnh giống cúm*	Mệt mỏi		

*Xem thêm các thông in dưới đây

†Từ kinh nghiệm hậu mại.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Các phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa

Bệnh nhân có tiền sử trước đây có bệnh trên đường tiêu hóa bao gồm bệnh nhân loét dạ dày không xuất huyết hay nhập viện gần đây, và những bệnh nhân khó tiêu hay trào ngược đã được kiểm soát bằng thuốc đã được tham gia vào nghiên cứu dùng liều điều trị mỗi tháng một lần. Đối với những bệnh nhân này, không thấy sự khác biệt về tỷ lệ các phản ứng không mong muốn trên đường tiêu hóa trên khi dùng liều 150 mg mỗi tháng một lần so với liều 2,5 mg hàng ngày.

Bệnh giống cúm

Bệnh giống cúm bao gồm các biến cố được báo cáo như đáp ứng pha cấp hay các triệu chứng gồm đau cơ, đau khớp, sốt, ớn lạnh, mệt mỏi, buồn nôn, không ngon miệng hay đau xương.

Hoại tử hàm

Các trường hợp hoại tử hàm và các vị trí khác trên xoang miệng mặt bao gồm ống tai giữa đã được báo cáo, đặc biệt là trên những bệnh nhân ung thư đã điều trị với các thuốc ức chế hủy xương như là ibandronic acid (Xem phần 7) Các trường hợp hoại tử hàm đã được báo cáo trong báo cáo hậu mãi của ibandronic acid.

Viêm mắt

Các biến cố viêm mắt như viêm màng bồ đào, viêm thượng củng mạc và viêm màng cứng mắt đã được báo cáo với ibandronic acid. Trong vài trường hợp, những biến cố này không mất đi cho đến khi ngừng sử dụng ibandronic acid.

Sốc/ phản ứng phản vệ

Các trường hợp sốc/ phản ứng phản vệ, bao gồm các trường hợp tử vong, đã được báo các trên những bệnh nhân dùng ibandronic acid tiêm tĩnh mạch.

3.9 Quá liều

Không có thông tin chuyên biệt về điều trị quá liều Bonviva. Tuy nhiên, quá liều đường uống có thể gây nên các tác dụng không mong muốn lên đường tiêu hoá trên, như khó chịu ở dạ dày, ợ nóng, viêm thực quản, viêm dạ dày hoặc loét. Sữa hoặc các thuốc kháng acid nên được dùng để gắn Bonviva. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không nên gây nôn và bệnh nhân cần phải giữ ở tư thế thẳng đứng hoàn toàn.

https://asia-genomics.vn/

4. CÁC ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ DƯỢC HỌC

4.1 Các đặc tính dược lực

Tác động dược lực của acid ibandronic là ức chế sự huỷ xương. In vivo, acid ibandronic ngăn sự huỷ 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 tiêu xương nội sinh cũng bị ức chế, dẫn đến khối xương tăng so với các động vật không được điều trị.

Các mẫu động vật khẳng định rằng acid ibandronic là chất ức chế mạnh hoạt tính huỷ xương. Ở chuột đang lớn nhanh, không có bằng chứng về sự khoáng hoá bị suy giảm thậm chí ở liều cao hơn 5000 lần liều cần để điều trị loãng xương.

Hiệu lực cao và giới hạn điều trị của acid ibandronic cho phép các chế độ liều điều trị linh hoạt hơn và điều trị không liên tục với những liều thấp tương đối với những khoảng nghỉ dài không dùng thuốc.

Cả hai chế độ điều trị lâu dài dùng hàng ngày và dùng ngắt quãng (với những khoảng thời gian không dùng thuốc kéo dài) ở chuột, chó và khỉ có liên quan đến sự hình thành xương mới có chất lượng bình thường và/hoặc có độ bền cơ học tăng thậm chí ở những liều vượt quá bất cứ liều mong đợi về mặt dược lý, bao gồm cả những liều trong phạm vi độc. Ở người, hiệu lực của việc dùng hàng ngày và dùng ngắt quãng với khoảng thời gian không dùng thuốc acid ibandronic là 9-10 tuần đã được xác nhận trong thử nghiệm lâm sàng (MF 4411), trong đó Bonviva được chứng minh là có hiệu lực chống gãy xương.

Cả hai cách dùng thuốc dùng hàng ngày và dùng ngắt quãng (với khoảng thời gian không dùng thuốc là 9-10 tuần mỗi quý) Bonviva dạng uống ở những phụ nữ sau mãn kinh tạo ra những thay đổi hoá sinh cho thấy sự ức chế huỷ xương phụ thuộc liều, bao gồm giảm các chỉ số hoá sinh đánh dấu sự thoái biến collagen của xương ở nước tiểu (như là deoxypyridinoline, và C- liên kết chéo và N-telopeptide của collagen type I).

Sau khi ngừng điều trị, có sự quay trở lại tăng tỉ lệ huỷ xương bệnh lý như trước khi điều trị kết hợp với loãng xương sau mãn kinh.

Phân tích mô học các mảnh sinh thiết xương sau hai và ba năm điều trị những phụ nữ sau mãn kinh cho thấy chất lượng xương bình thường và không có dấu hiệu về thiếu hụt sự khoáng hoá.

Trong nghiên cứu tương đương sinh học pha 1 được tiến hành ở 72 phụ nữ sau mãn kinh uống 150mg mỗi 28 ngày với tất cả là 4 liều, sự ức chế CTX huyết thanh sau khi dùng liều đầu tiên được ghi nhận sớm 24 giờ sau khi uống thuốc (ức chế trung bình là 28%), với sự ức chế tối đa trung bình là 69% được ghi nhận sau 6 ngày. Sau khi dùng liều thứ ba và bốn, sự ức chế tối đa trung bình là 74% sau khi dùng thuốc 6 ngày với việc giảm sự ức chế trung bình xuống 56% được ghi nhận sau khi dùng liều thứ tư 28 ngày. Khi không dùng thuốc nữa, có sự mất việc giảm các chỉ số hoá sinh đánh dấu sự huỷ xương.

4.1.1 Cơ chế tác động

Acid ibandronic là bisphosphonate hiệu lực cao thuộc nhóm bisphosphonate có chứa nitrogen, tác động lên mô xương và ức chế hoạt tính của tế bào huỷ xương một cách chuyên biệt. Nó không cản trở sự bổ sung tế bào huỷ xương. Tác động chọn lọc của acid ibandronic lên mô xương dựa vào ái lực cao của hợp chất này với hydroxyapatite, đại diện cho chất khoáng cơ bản của xương.

Acid ibandronic làm giảm sự huỷ xương, không tác động trực tiếp lên sự hình thành xương. Ở những phụ nữ sau mãn kinh, nó làm giảm tỉ lệ tăng của chuyển hoá xương về phía mức trước khi mãn kinh, dẫn tới tăng khối lượng xương thực.

Dùng acid ibandronic hàng ngày hoặc dùng ngắt quãng làm giảm sự huỷ xương được phản ánh bằng hàm lượng các chỉ số hoá sinh đánh dấu chuyển hoá xương trong huyết thanh và nước tiểu giảm, tăng BMD và giảm tỉ lệ gãy xương.

4.1.2 Hiệu quả/ Các nghiên cứu lâm sàng

Điều trị loãng xương sau mãn kinh

Trong nghiên cứu gãy xương ban đầu ba năm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (MF 4411), giảm có ý nghĩa thống kê và thích đáng về mặt y học tỉ lệ gãy xương đốt sống mới xác định bằng đo hình thái phóng xạ và trên lâm sàng đã được chứng minh. Bonviva được đánh giá với liều uống 2,5mg dùng hàng

https://asia-genomics.vn/

ngày và 20 mg dùng ngắt quãng (dùng 20mg cách ngày cho 12 liều khi bắt đầu mỗi chu kỳ điều trị 3 tháng, sau đó là khoảng thời gian 9-10 tuần không dùng thuốc). Bonviva được dùng 60 phút trước bữa ăn hoặc uống đầu tiên trong ngày (khoảng nhịn đói sau khi uống thuốc). Nghiên cứu gồm 2946 phụ nữ tuổi từ 55 đến 80 (2928 người điều trị có hiệu quả), những người này có ít nhất 5 năm sau mãn kinh, có mật độ khoáng hóa xương đốt sống thắt lưng thấp hơn 2 đến 5 SD so với giá trị ở những phụ nữ tiền mãn kinh (điểm T) ở ít nhất 1 đốt sống [L1-L4], và những người có 1 đến 4 lần gãy xương đốt sống thường thấy. Tất cả các bệnh nhân đều được dùng 500mg can -xi và 400 IU vitamin D mỗi ngày.

Bonviva cho thấy làm giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê và có liên quan về mặt y học tỉ lệ gãy xương mới với cả hai cách dùng được thử nghiệm ở trên. Liều dùng 2,5mg dùng hàng ngày làm giảm hiện tượng gãy xương đốt sống phát hiện bằng X-quang khoảng 62% trong nghiên cứu kéo dài 3 năm. Gãy xương đốt sống trên lâm sàng cũng giảm 49%. Hiệu quả cao trên gãy xương đốt sống được phản ánh thêm bằng việc giảm sự mất chiều cao một cách đáng kể có ý nghĩa thống kê so với giả dược.

Hiệu quả chống gãy xương ổn định trong suốt nghiên cứu. Không có dấu hiệu nào phải lưu ý về hiệu quả trong suốt thời gian này.

Mặc dầu các thử nghiệm lâm sàng về gãy xương của acid ibandronic không được thiết kế một cách chuyên biệt để chứng minh hiệu quả lên những trường hợp gãy xương không phải là đốt sống, việc giảm nguy cơ tương đối với mức độ tương tự (69%) như đã chứng minh cho các trường hợp gãy xương đốt sống được ghi nhận cho những trường hợp gãy xương không phải đốt sống ở phân nhóm bệnh nhân có nguy cơ gãy xương cao hơn (BMD cổ xương đùi điểm T<-3,0 SD). Quan sát hiệu quả lên hiện tượng gãy xương không phải là đốt sống ở những phân nhóm có nguy cơ cao phù hợp với những phát hiện trong các thử nghiệm lâm sàng cho những bisphosphonate khác.

BMD cột sống thắt lưng trong ba năm điều trị dùng thuốc hàng ngày tăng so với giả dược là 5,3%. So với lúc chưa điều trị tăng 6,5%.

Các chỉ số hóa sinh của sự chu chuyển xương (như là CTX niệu và osteocalcin huyết thanh) cho thấy đạt tới mức ức chế mong đợi đối với những phụ nữ tiền mãn kinh và ức chế tối đa đạt được trong vòng 3-6 tháng. Các chỉ số hóa sinh của sự hủy xương giảm có ý nghĩa về mặt lâm sàng khoảng 50 và 80% quan sát thấy sớm nhất là sau một tháng điều trị tương ứng với Bonviva 2,5mg mỗi ngày và 20 mg dùng ngắt quãng. Việc giảm các chỉ số hóa sinh của sự hủy xương là rõ ràng trong vòng 7 ngày bắt đầu điều trị.

Bonviva 150mg dùng một lần mỗi tháng

Mật độ khoáng hoá xương (BMD)

Bonviva 150mg dùng một lần mỗi tháng đã cho thấy hiệu quả ít nhất là bằng Bonviva 2,5mg dùng hàng ngày trong nghiên cứu 1 năm, mù đôi, đa trung tâm (BM16549) ở những phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương (BMD cột sống thắt lưng điểm T dưới -2,5 SD lúc chưa điều trị). Điều này đã được chứng minh trong cả phân tích sơ cấp tại thời điểm một năm và phân tích khẳng định vào điểm cuối 2 năm (bảng 2)

Bảng 2. Table 2: Trung bình thay đổi tương đối từ thời điểm ban đầu BMD đốt sống thắt lưng, toàn bộ xương hông, cổ và mấu chuyển xương đùi sau một năm (phân tích sơ cấp) và hai năm điều trị (dân số theo đề cương nghiên cứu) trong nghiên cứu BM 16549.

	Dữ liệu sau 1 năm của nghiên cứu BM 16549		Dữ liệu sau 2 năm của nghiên cứu BM 16549	
Trung bình thay đổi tương đối từ thời điểm ban đầu % [95% CI]	ibandronic acid 2,5 mg mỗi ngày (N=318)	Bonviva 150 mg mỗi tháng một lần (N=320)	ibandronic acid 2,5 mg mỗi ngày (N=294)	Bonviva 150 mg mỗi tháng một lần (N=291)
Đốt sống thắt lưng L2-L4 BMD	3,9 [3,4, 4,3]	4,9 [4,4, 5,3]	5,0 [4,4, 5,5]	6,6 [6,0, 7,1]
Toàn bộ xương hông BMD	2,0 [1,7, 2,3]	3,1 [2.8, 3,4]	2,5 [2,1, 2,9]	4,2 [3,8, 4,5]
Cổ xương đùi BMD	1,7 [1,3, 2,1]	2,2 [1,9, 2,6]	1,9 [1,4, 2,4]	3,1 [2,7, 3,6]
Mấu chuyển xương đùi BMD	3,2 [2,8, 3,7]	4,6 [4,2, 5,1]	4,0 [3,5, 4,5]	6,2 [5,7, 6,7]

https://asia-genomics.vn/

Ngoài ra, Bonviva 150mg dùng mỗi tháng một lần đã được chứng minh tốt hơn Bonviva 2,5mg dùng hàng ngày cho BMD đốt sống thắt lưng trong một phân tích có kế hoạch theo thời gian tại thời điểm 1 năm p=0,002 và hai năm, p<0,001.
Tại thời điểm 1 năm (phân tích sơ cấp), 91,3% (p=0,005) số bệnh nhân dùng 150mg mỗi tháng một lần có BMD đốt sống thắt lưng tăng hơn hoặc bằng thời điểm ban đầu (BMD những người đáp ứng) , so với 84% số bệnh nhân dùng 2,5mg hàng ngày. Tại thời điểm hai năm, 93,5% (p=0,004) và 86,4% số bệnh nhân đáp ứng tương ứng với sử dụng Bonviva 150 mg mỗi tháng một lần hoặc 2,5 mg ibandronic acid hàng ngày.
Với BMD toàn bộ xương hông, 90,0% (p<0,001) số bệnh nhân dùng Bonviva 150mg mỗi tháng một lần và 76,7% số bệnh nhân dùng Bonviva 2,5mg hàng ngày có BMD xương hông toàn bộ tại thời điểm một năm tăng hơn hoặc bằng thời điểm ban đầu. Tại thời điểm 2 năm 93,4% (p<0,001) số bệnh nhân sử dụng Bonviva 150 mg mỗi tháng một lần và 78,4% số bệnh nhân sử dụng ibandronic acid 2,5 mg mỗi ngày có BMD xương hông toàn bộ tăng hơn hoặc bằng thời điểm ban đầu.
Khi phải xem xét tiêu chuẩn chặt chẽ hơn, BMD kết hợp của cả đốt sống thắt lưng và toàn bộ xương hông, 83,9% số bệnh nhân dùng 150mg mỗi tháng một lần có đáp ứng, so với 65,7% số bệnh nhân dùng 2,5mg hàng ngày (p< 0,001) tại thời điểm một năm. Tại thời điểm 2 năm 87,1% (p<0,001) và 70,5% số bệnh nhân đạt tiêu chuẩn này tương ứng ở nhánh 150 mg mỗi tháng và 2,5 mg hàng ngày.

Các chỉ số hoá sinh của chu chuyển xương

Mức CTX huyết thanh giảm có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận tại tất cả các thời điểm đo, nghĩa là sau 3, 6, 12 và 24 tháng. Tại thời điểm 1 năm (phân tích sơ cấp) trung bình thay đổi tương đối so với lúc chưa điều trị là -76% đối với Bonviva 150mg mỗi tháng dùng một lần và -67% đối với Bonviva 2,5mg dùng hàng ngày. Tại thời điểm 2 năm trung bình thay đổi tương đối là -68% và -62% tương ứng với nhánh dùng 150 mg mỗi tháng và 2,5 mg mỗi ngày.
Tại thời điểm 1 năm, 83,5% (p=0,006) số bệnh nhân dùng Bonviva 150mg mỗi tháng một lần và 73,9% số bệnh nhân dùng Bonviva 2,5mg hàng ngày được xác định là những người có đáp ứng (được xác định khi giảm >50% so với lúc chưa điều trị) . Tại thời điểm 2 năm 78,7% (p=0,002) và 65,6% số bệnh nhân được xác định là những người có đáp ứng tương ứng với nhánh dùng 150 mg mỗi tháng và 2,5 mg mỗi ngày.
Dựa vào kết quả của nghiên cứu BM 16549, Bonviva150mg dùng mỗi tháng một lần được cho là có hiệu quả trong phòng gãy xương ít nhất cũng bằng Bonviva 2,5mg dùng hàng ngày.

4.2 Các đặc tính dược động học

Tác dụng dược lý của acid ibandronic gần như không liên quan trực tiếp đến nồng độ huyết tương thực tế. Điều này được chứng minh bởi các nghiên cứu khác nhau ở động vật và ở người, trong đó hiệu quả tương đương của acid ibandronic được chứng minh cả khi dùng điều trị hàng ngày hay dùng ngắt quãng, bao gồm những khoảng thời gian vài tuần không dùng thuốc (ít nhất là 6 tuần ở chuột, ít nhất là 1 tuần ở chó, ít nhất là 30 ngày ở khỉ, và ít nhất là 9,5 tuần ở người) được cho dùng cùng một tổng liều trong thời gian này.

4.2.1 Hấp thu

Sự hấp thu acid ibandronic ở đường tiêu hóa trên nhanh sau khi uống và nồng độ huyết tương tăng tỉ lệ với liều lên tới 50mg, lớn hơn số tăng tỉ lệ theo liều được ghi nhận ở trên liều này. Nồng độ huyết tương tối đa quan sát được đạt trong vòng 0,5 đến 2 giờ (trung bình 1 giờ) lúc đói và sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 0,6%. Sự hấp thu giảm khi dùng cùng thức ăn hoặc đồ uống (những nước uống khác ngoài nước lọc). Sinh khả dụng giảm khoảng 90% khi acid ibandronic được dùng cùng với bữa ăn sáng chuẩn so với sinh khả dụng khi đói. Không có việc giảm sinh khả dụng có ý nghĩa khi acid ibandronic được dùng 60 phút trước bữa ăn. Cả sinh khả dụng và BMD đạt được đều giảm khi thức ăn và đồ uống được dùng trước 60 phút sau khi dùng Bonviva.

4.2.2 Phân bố

Sau khi thuốc vào máu, acid ibandronic nhanh chóng gắn vào xương hoặc được bài tiết vào nước tiểu. Ở người, thể tích phân phối biểu kiến cuối ít nhất là 90l và lượng thuốc tới xương ước tính là 40-50% lượng thuốc lưu hành trong máu. Gắn kết protein huyết tương người thấp (khoảng 85% gắn kết tại nồng độ điều trị), và vì vậy nguy cơ tương tác thuốc do sự thế chỗ là thấp.

https://asia-genomics.vn/

4.2.3 Chuyển hoá

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

4.2.4 Đào thải

Một phần acid ibandronic hấp thu bị loại khỏi vòng tuần hoàn bởi sự hấp thu vào xương (40-50%) và phần còn lại được đào thải không thay đổi bởi thận. Phần không hấp thu của acid ibandronic được đào thải dưới dạng không đổi trong phân.
Khoảng thời gian bán thải biểu kiến quan sát được rộng và phụ thuộc vào liều và độ nhạy của định lượng, nhưng thời gian bán thải biểu kiến nhìn chung trong khoảng 10-72 giờ. Nồng độ huyết tương giảm sớm và nhanh đến 10% giá trị đỉnh trong vòng 3 và 8 giờ tương ứng sau khi dùng đường tĩnh mạch hoặc uống.
Độ thanh thải toàn bộ của acid ibandronic thấp với giá trị trung bình trong khoảng 84-160 ml/phút. Độ thanh thải thận (khoảng 60ml/phút ở những phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh) chiếm khoảng 50-60% độ thanh thải toàn bộ và liên quan đến độ thanh thải creatinine. Sự khác nhau giữa độ thanh thải thận và toàn bộ được xem như là phản ánh sự hấp thu bởi xương.

4.2.5 Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Giới tính

Khả dụng sinh học và dược động học của acid ibandronic tương tự ở cả nam và nữ.

Chủng tộc

Không có bằng chứng về sự khác nhau có ý nghĩa về mặt lâm sàng liên quan đến chủng tộc giữa những người châu Á và người da trắng về phân bố acid ibandronic. Có ít số liệu về các bệnh nhân có nguồn gốc châu Phi.

Bệnh nhân bị suy thận

Độ thanh thải thận của acid ibandronic ở những bệnh nhân suy thận ở các mức độ khác nhau có liên quan tuyến tính đến độ thanh thải creatinine (CLcr).

Không cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có độ suy thận nhẹ hoặc trung bình (Clcr ≥ 30ml/phút) như đã thấy trong nghiên cứu BM16549 với phần lớn bệnh nhân rơi vào nhóm này.
Những bệnh nhân bị suy thận nặng (CLcr ≤ 30ml/phút) uống 10mg acid ibandronic hàng ngày trong 21 ngày, có nồng độ huyết tương cao hơn gấp 2-3 lần so với những người có chức năng thận bình thường (độ thanh thải toàn bộ = 129 ml/phút). Độ thanh thải toàn bộ của acid ibandronic giảm xuống còn 44ml/phút ở những người suy thận nặng. Sau khi dùng đường tĩnh mạch 0,5mg, các chỉ số chỉ độ thanh thải toàn bộ, qua thận, và không qua thận đều giảm tương ứng là 67%, 77% và 50%, ở những người suy thận nặng. Tuy nhiên, không giảm khả năng dung nạp mặc dù có tăng nồng độ thuốc.

Bệnh nhân bị suy gan

Không có số liệu dược động học của acid ibandronic ở những bệnh nhân bị suy gan. Gan không có vai trò đáng kể trong việc thanh thải acid ibandronic, acid này không được chuyển hóa nhưng được đào thải bởi thận và được hấp thu vào xương. Vì vậy không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Hơn nữa, khả năng gắn kết với protein của acid ibandronic thấp (85%) tại nồng độ điều trị, giảm protein máu ở bệnh gan nặng không thể dẫn đến việc tăng nồng độ thuốc tự do trong huyết tương một cách đáng kể có ý nghĩa lâm sàng.

Người già

Trong một phân tích đa biến tuổi không được coi là yếu tố độc lập của bất kỳ các thông số dược động học nào được nghiên cứu. Do chức năng thận giảm theo tuổi, đây là yếu tố duy nhất được xem xét (xem phần " Bệnh nhân bị suy thận", được đề cập ở trên.)

Trẻ em

Không có dữ liệu về việc dùng Bonviva ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi.

https://asia-genomics.vn/

4.2.6 Tính an toàn tiền lâm sàng

Các tác động độc ở động vật chỉ được ghi nhận tại nồng độ đủ được xem là vượt quá nồng độ tối đa ở người cho thấy ít ý nghĩa đối với sử dụng trên lâm sàng.

Không ghi nhận được dấu hiệu về khả năng gây ung thư và nhiễm độc gen.

5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

5.1 Danh sách tá dược

Lõi viên nén

Lactose monohydrate	Dược điển châu Âu
Povidone	Dược điển châu Âu
Cellulose, microcrystalline	Dược điển châu Âu
Crospovidone	Dược điển châu Âu
Stearic acid, purified	Dược điển châu Âu
Silica, colloidal anhydrous	Dược điển châu Âu

Bao viên nén

Hypromellose	Dược điển châu Âu
Titanium dioxide	Dược điển châu Âu
Talc	Dược điển châu Âu
Macrogol, 6,000	Dược điển châu Âu

5.2 Độ ổn định

Hạn dùng: 60 tháng
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C.
Không nên dùng thuốc sau ngày hết hạn (EXP) được ghi trên vỏ hộp.

6. ĐÓNG GÓI

Viên nén bao phim 150mg. Hộp 1 vỉ x 1 viên.

Thuốc: Để xa tầm tay của trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ của bạn
Chỉ sử dụng theo đơn của bác sĩ

Sản xuất bởi: **F. Hoffmann-La Roche Ltd**
Tại: Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Thụy sĩ
Tel: 41 61 688 11 11 Fax: 41 61 688 96 00
Đóng gói tại: Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Thụy sĩ

Ngày duyệt thông tin: xxx

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh