

**GIẤY XÁC NHẬN
NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC**

Tên Cơ quan xác nhận: **Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Xác nhận nội dung thông tin thuốc:

STT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành
1	Fosamax Plus	VN-19253-15
2		

Đơn đề nghị số: 48-10/QC/MSD/HEC-RA2017

Tên cơ sở đề nghị xác nhận: Công ty TNHH DKSH Việt Nam

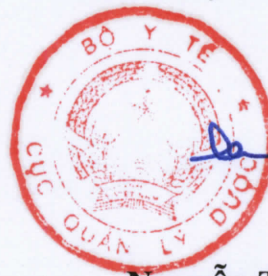
Địa chỉ: 23 Đại lộ Độc Lập, KCN Việt Nam-Singapore, P. Bình Hòa, Thuận An,
Bình Dương

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin thuốc

Số giấy xác nhận: 0425/2017/XNTT/QLD

Hà Nội, ngày 06 tháng 12 năm 2017

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt



THÔNG TIN SẢN PHẨM

FOSAMAX PLUS™ 70 mg/2800 IU

(Acid alendronic 70 mg/Vitamin D₃ 2800 IU)

FOSAMAX PLUS™ 70 mg/5600 IU

(Acid alendronic 70 mg/Vitamin D₃ 5600 IU)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Viên nén

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Natri alendronat

Alendronat là một bisphosphonat mà trong các nghiên cứu trên động vật, có đặc tính định khu ưu tiên vào các vị trí có tiêu xương, đặc biệt là bên dưới các hủy cốt bào và ức chế được sự tiêu xương do hủy cốt bào, mà không có tác dụng trực tiếp trong tạo xương. Vì tạo xương và tiêu xương đi đôi với nhau, nên sự tạo xương cũng bị giảm, nhưng giảm ít hơn sự tiêu xương, dẫn tới có việc tăng dần khối lượng xương. Trong thời gian dùng thuốc alendronat, xương bình thường được tạo thành và gắn alendronat vào khuôn của xương và ở đó thuốc sẽ không còn hoạt tính dược lý.

Hoạt tính ức chế tương đối trên sự tiêu xương và sự khoáng hóa của alendronat với etidronat đã được nghiên cứu so sánh trên chuột cống non đang lớn. Liều thấp nhất của alendronat có ảnh hưởng đến sự khoáng hóa xương (dẫn tới nhuyễn xương) cao gấp 6000 lần liều chống tiêu xương. Nhưng tỷ lệ tương ứng của etidronat mới chỉ là 1:1. Các dữ liệu này cho thấy, không như với etidronat, nếu dùng với liều điều trị, thì alendronat rất khó gây nhuyễn xương.

Colecalciferol

Vitamin D₃ được tạo ra ở da do chuyển hóa quang hóa từ 7-dehydro-cholesterol sang tiền vitamin D₃ bằng ánh sáng cực tím. Tiếp đó là quá trình đồng phân hóa không enzym tạo thành vitamin D₃. Khi phơi nắng không đủ, thì vitamin D₃ sẽ là chất dinh dưỡng thiết yếu. Vitamin D₃ ở da và vitamin D₃ từ nguồn dinh dưỡng (hấp thu vào dưỡng trấp) sẽ chuyển hóa thành 25-hydroxyvitamin D₃ ở gan. Việc chuyển đổi thành hormon 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) có hoạt tính huy động canxi ở thận được kích thích bởi cả hormon cận giáp và sự hạ phosphat-huyết. Tác dụng chính của 1,25 dihydroxyvitamin D₃ là giúp làm tăng hấp thu qua ruột của cả canxi và phosphat, đồng thời điều hòa nồng độ canxi trong huyết thanh, sự đào thải canxi và phosphat ở thận, sự tạo xương và tiêu xương.

Vitamin D₃ cần cho sự tạo xương bình thường. Thiếu hụt vitamin D sẽ gia tăng khi không được tiếp xúc ánh sáng mặt trời và thiếu bổ sung dinh dưỡng. Thiếu vitamin D liên quan đến cân bằng âm tính về canxi, hao xương và tăng nguy cơ gãy xương. Trong các trường hợp nghiêm trọng, thiếu hụt vitamin D sẽ gây cường tuyến cận giáp thứ phát, hạ phosphat-huyết, yếu cơ gần điểm bám và nhuyễn xương, hơn nữa còn làm tăng nguy cơ ngã và gãy xương ở người loãng xương.

Loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh

Loãng xương có đặc điểm là khối lượng xương thấp và dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương, thường gãy ở cột sống, xương hông và cổ tay. Loãng xương thường gặp ở nam và nữ giới, nhưng hay gặp nhất ở phụ nữ sau mãn kinh, khi mà sự luân chuyển xương tăng lên và tỷ lệ tiêu xương vượt tỷ lệ tạo xương, dẫn đến hao hụt khối lượng xương.

Liều uống hàng ngày của alendronat dùng cho phụ nữ sau mãn kinh tạo ra những thay đổi về sinh hóa chứng tỏ có sự ức chế phụ thuộc liều đối với sự tiêu xương, bao gồm giảm canxi niệu, giảm nồng độ nước

tiểu của các chất đánh dấu sự giáng hóa collagen xương (như hydroxyprolin, deoxypyridinolin, N-telopeptid liên kết chéo thuộc type I collagen). Những sự thay đổi về sinh hóa này sẽ trở lại giá trị ban đầu khoảng 3 tuần sau khi ngừng alendronat, cho dù alendronat được tích lũy lâu dài trong xương.

Điều trị dài ngày bệnh loãng xương bằng FOSAMAX 10 mg/ngày (trong thời gian tới 5 năm) làm giảm bài tiết qua nước tiểu các dấu ấn sinh học của sự tiêu xương, deoxypyridinolin và các N-telopeptid liên kết chéo type I collagen, vào khoảng 50% và 70%, để đạt mức tương tự như ở phụ nữ tiền mãn kinh khỏe mạnh. Sự giảm tốc độ tiêu xương xác định qua các dấu ấn sinh học này trở nên rõ rệt sau một tháng dùng thuốc, đạt mức bình nguyên sau 3-6 tháng dùng thuốc, và được duy trì trong suốt quá trình điều trị bằng FOSAMAX. Trong các nghiên cứu điều trị loãng xương, FOSAMAX 10 mg/ngày làm giảm các chất đánh dấu sự tạo xương, osteocalcin và phosphatase kiềm đặc hiệu của xương vào khoảng 50%, giảm tổng phosphatase kiềm trong huyết thanh khoảng 25-30%, đạt mức bình nguyên sau 6-12 tháng. Tác dụng giảm tương tự về tỷ lệ luân chuyển xương cũng được thấy khi dùng FOSAMAX 70 mg tuần một lần trong nghiên cứu điều trị loãng xương kéo dài một năm.

Điều trị loãng xương

Nghiên cứu FOSAMAX PLUS

Tác dụng của FOSAMAX PLUS (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU) trên tình trạng vitamin D được chứng minh bằng một nghiên cứu đa quốc gia theo dõi trong 15 tuần trên 717 người bị loãng xương gồm phụ nữ sau mãn kinh và nam giới (nồng độ 25-hydroxyvitamin D trong huyết thanh ở mức khởi đầu: trung bình, 22,2 ng/mL [56 nmol/L]; khoảng dao động, 9-90 ng/mL [22,5-225 nmol/L]). Người bệnh dùng FOSAMAX PLUS (alendronat 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU) (n=350 nữ, 10 nam) hoặc dùng FOSAMAX (alendronat) 70 mg tuần một lần (n=332 nữ, 25 nam); không dùng bổ sung vitamin D. Tỷ lệ người bệnh có 25-hydroxyvitamin D huyết thanh ≥ 15 ng/mL (37,5 nmol/L) cao hơn đáng kể khi dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) so với khi chỉ dùng alendronat (89% so với 68%). Tỷ lệ % người bệnh có nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết thanh ≥ 9 ng/mL (22,5 nmol/L) cao hơn đáng kể khi dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) so với khi chỉ dùng alendronat (99% so với 87%). Không có khác biệt giữa hai nhóm điều trị về nồng độ canxi và phosphat huyết thanh trung bình hoặc về lượng canxi niệu trong 24 giờ.

Hiệu quả của FOSAMAX PLUS (alendronat 70 mg/ vitamin D₃ 2800 IU) cùng với bổ sung thêm 2800 IU vitamin D₃ mỗi tuần để được tổng 5600 IU được chứng minh trong một nghiên cứu mở rộng kéo dài 24 tuần trên 652 người bị loãng xương gồm phụ nữ sau mãn kinh và nam giới. Bệnh nhân trong nhóm vitamin D₃ 2800 IU (n=305 phụ nữ, 21 nam giới) được cho dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) và bệnh nhân trong nhóm vitamin D₃ 5600 IU (n=314 phụ nữ, 12 nam giới) được cho dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) và thêm 2800 vitamin D₃ tuần một lần; được phép bổ sung vitamin D. Sau 24 tuần điều trị, nồng độ trung bình trong huyết thanh của 25-hydroxyvitamin D tăng cao hơn ở nhóm dùng 5600 IU vitamin D₃ (27,9 ng/ml [70 nmol/L]) so với nhóm dùng 2800 IU vitamin D₃ (25,6 ng/ml [64 nmol/L]). Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết thanh ≥ 15 ng/mL (37,5 nmol/L) cao hơn ở nhóm dùng 5600 IU vitamin D₃ so với nhóm dùng 2800 IU vitamin D₃ (lần lượt 96,9% và

94,4%). Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết thanh ≥ 9 ng/mL (22,5 nmol/L) cao hơn ở nhóm dùng 5600 IU vitamin D₃ so với nhóm dùng 2800 IU vitamin D₃ (lần lượt 100% và 99,7%) qua nghiên cứu 24 tuần. Không có sự khác nhau về nồng độ trung bình trong huyết thanh của canxi, phosphat, hoặc nồng độ canxi trong nước tiểu 24 giờ giữa hai nhóm. Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân tăng canxi huyết ở cuối giai đoạn 24 tuần không khác nhau đáng kể giữa hai nhóm.

Nghiên cứu FOSAMAX

Phụ nữ sau mãn kinh

Tác dụng trên mật độ khoáng của xương

Hiệu quả của FOSAMAX 10 mg/ngày ở phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương được chứng minh trong 4 nghiên cứu lâm sàng kéo dài 2 hoặc 3 năm. Dữ liệu gộp lại của hai nghiên cứu lớn nhất với đề cương hầu như tương tự cho thấy với người bệnh uống FOSAMAX 10 mg/ngày, mức tăng trung bình về mật độ khoáng của xương (BMD) ở cột sống thắt lưng, cổ xương đùi và mấu chuyển sau 3 năm là 8,82% (cột sống thắt lưng); 5,90% (cổ xương đùi); 7,81% (mấu chuyển); so với giả dược.

Mức tăng này có ý nghĩa cao so với cả mức ban đầu và giả dược ở mỗi vị trí đo đặc trong mỗi nghiên cứu. BMD toàn cơ thể cũng tăng rõ rệt cả trong 2 nghiên cứu, chứng tỏ khối lượng xương ở cột sống thắt lưng và ở xương hông tăng lên không phải nhờ vào sự mất xương ở các nơi khác. Tăng BMD trở nên rõ rệt sau 3 tháng điều trị và tiếp tục tăng trong suốt 3 năm dùng thuốc. Kéo dài các nghiên cứu này thêm 2 năm nữa, thấy việc dùng FOSAMAX 10 mg/ngày tiếp tục làm tăng BMD ở cột sống thắt lưng và mấu chuyển (tăng thêm tuyệt đối giữa năm thứ 3 và năm thứ 5 là: cột sống thắt lưng tăng 0,94%; mấu chuyển 0,88%). BMD ở cổ xương đùi, cổ tay và ở bộ xương toàn thân vẫn được duy trì. Như vậy, FOSAMAX làm đảo ngược sự tiến triển của loãng xương. FOSAMAX có hiệu quả tương tự bất kể tuổi tác, chủng tộc, tỷ lệ luân chuyển xương ban đầu, chức năng thận và khi sử dụng một loạt các thuốc khác.

Đã đánh giá ảnh hưởng của việc ngừng dùng thuốc trên người bệnh bị loãng xương sau mãn kinh dùng FOSAMAX 10 mg/ngày trong 1 hoặc 2 năm. Sau khi ngừng thuốc, sự luân chuyển xương dần dần trở về mức trước khi điều trị và BMD không tiếp tục tăng nữa, mặc dù không thấy sự hao xương tăng lên. Những dữ liệu này cho thấy sử dụng FOSAMAX phải liên tục để tạo sự tăng liên tục về khối lượng xương.

Sự tương đương về điều trị của FOSAMAX 70 mg tuần một lần so với FOSAMAX 10 mg/ngày được chứng minh trong một nghiên cứu kéo dài 1 năm trên phụ nữ loãng xương sau mãn kinh. Mức tăng trung bình so với ban đầu của BMD ở cột sống thắt lưng sau 1 năm là 5,1% (4,8-5,4%; độ tin cậy 95%) trong nhóm điều trị 70 mg tuần một lần và 5,4% (5,0-5,8%; độ tin cậy 95%) trong nhóm 10 mg/ngày. Cả hai nhóm điều trị cũng tương đương về mức tăng BMD ở các nơi khác của bộ xương. Những dữ liệu trên củng cố cho dự tính FOSAMAX 70 mg tuần 1 lần, có hiệu quả giảm tỷ lệ gãy xương tương tự như FOSAMAX 10 mg/ngày (xem ở dưới).

Tác dụng trên tỷ lệ gãy xương

Phân tích dữ liệu gộp lại với các liều khác nhau trong 3 năm từ hai nghiên cứu lớn trên phụ nữ loãng xương sau mãn kinh cho thấy có mức giảm có ý nghĩa thống kê và lâm sàng là 48% trên tỷ lệ người bệnh dùng FOSAMAX bị một hoặc nhiều lần gãy xương cột sống (3,2%) so với người bệnh dùng giả dược (6,2%). Hơn nữa, với người bệnh bị gãy cột sống bất kỳ, thì người dùng FOSAMAX cũng mất chiều cao ít hơn (5,9 mm so với 23,3 mm) nhờ giảm được cả số lần gãy và mức độ trầm trọng của gãy xương.

Thêm vào đó, phân tích các dữ liệu gộp lại với các liều khác nhau $\geq 2,5$ mg trong 5 nghiên cứu kéo dài 2 hoặc 3 năm bao gồm hai nghiên cứu

lớn đã cho thấy mức giảm có ý nghĩa 29% về tỷ lệ gãy xương không phải là xương cột sống (FOSAMAX 9,0% so với giả dược 12,6%).

Công trình "Thử nghiệm can thiệp về gãy xương" (FIT) gồm hai nghiên cứu đối chứng giả dược trên phụ nữ sau mãn kinh: nghiên cứu kéo dài 3 năm trên 2027 người bệnh khởi đầu đã bị ít nhất một lần gãy xương do chèn ép cột sống và nghiên cứu kéo dài 4 năm trên 4432 người bệnh có khối lượng xương thấp nhưng khởi đầu chưa bị gãy xương cột sống, 69% trong số đó bị loãng xương xác định theo BMD cổ xương đùi khởi đầu tối thiểu 2 độ lệch chuẩn dưới mức trung bình của phụ nữ trẻ trưởng thành.

Các kết quả kết hợp ở người bệnh loãng xương trong hai nghiên cứu trên đã cho thấy mức giảm có ý nghĩa thống kê và ý nghĩa lâm sàng về các tỷ lệ: ≥ 1 lần gãy xương cột sống (FOSAMAX 4,7% so với giả dược 8,9%; giảm 48%); ≥ 2 lần gãy xương cột sống (0,3% so với 2,3%; giảm 88%); ≥ 1 lần gãy xương cột sống gây đau đớn (1,5% so với 3%; giảm 50%); có gãy xương kèm đau khác (13,2% so với 16,9%; giảm 24%) và gãy xương hông (1,1% so với 1,7%; giảm 40%). Giảm tỷ lệ gãy xương cổ tay (cẳng tay) không đáng kể với mức giảm là 18%. Ở tất cả người bệnh trong nghiên cứu FIT, kể cả người không loãng xương, mức giảm tỷ lệ các dạng gãy xương như sau: ≥ 1 gãy xương cột sống, giảm 46%; ≥ 2 gãy cột sống; 84%; gãy xương cột sống đau đớn, 47%; gãy xương kèm đau khác, 18%; gãy xương hông, 36%; gãy xương cổ tay (cẳng tay) 6%.

Nghiên cứu kéo dài 3 năm đã chứng minh mức giảm có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ: ≥ 1 gãy mới ở cột sống (FOSAMAX 7,9% so với giả dược 15,0%; giảm 47%); ≥ 2 gãy mới ở cột sống (0,5% so với 4,9%; giảm 90%); ≥ 1 gãy xương gây đau đớn ở cột sống (2,3% so với 5,0%; giảm 54%), gãy xương hông (1,1% so với 2,2%; giảm 51%) và gãy xương cổ tay (cẳng tay) (2,2% so với 4,1%; giảm 48%). Hơn nữa, trong nhóm người bệnh khởi đầu có gãy xương cột sống, thì điều trị bằng FOSAMAX làm giảm đáng kể tỷ lệ phải nằm viện (25,0% so với 30,7%).

Trong nghiên cứu kéo dài 4 năm, phân tích người bệnh là phụ nữ bị loãng xương cho thấy mức giảm có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ ≥ 1 gãy xương gây đau (FOSAMAX 12,9% so với 16,2%; giảm 22%) và ≥ 1 gãy xương cột sống (2,5% so với 4,8%; giảm 48%). Mức giảm 29% tỷ lệ gãy xương hông (FOSAMAX 1% so với giả dược 1,4%) chưa đạt mức có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu này. Ở tất cả người bệnh (bao gồm người không loãng xương), thấy tỷ lệ ≥ 1 gãy xương gây đau đớn được giảm 14% và ≥ 1 gãy xương cột sống giảm 44%. Tỷ lệ gãy xương cổ tay tương đương giữa người bệnh loãng xương dùng FOSAMAX (3,9%) so với giả dược (3,8%); tỷ lệ gãy xương cổ tay cũng tương đương ở tất cả người bệnh dùng FOSAMAX (3,7%) và dùng giả dược (3,2%).

Nói chung, các kết quả trên đã chứng minh hiệu quả ổn định của FOSAMAX trong việc làm giảm tỷ lệ gãy xương, bao gồm gãy xương cột sống và xương hông là những vị trí gãy xương do loãng xương có tỷ lệ cao nhất.

Mô học về xương

Nghiên cứu mô học về xương trên 270 người bệnh sau mãn kinh bị loãng xương được điều trị bằng FOSAMAX với liều từ 1-20 mg/ngày, trong 1, 2 hoặc 3 năm liên cho thấy cấu trúc và sự khoáng hóa bình thường của xương, đồng thời giảm được sự luân chuyển xương tương đối so với nhóm giả dược. Những dữ liệu trên, cùng với mô học của xương bình thường và sự tăng độ chắc của xương thấy trên chuột cống và khi đầu chó bị cắt buồng trứng dùng alendronat kéo dài, cho thấy xương tạo ra trong quá trình điều trị bằng FOSAMAX có chất lượng bình thường.

Nam giới

Tuy rằng loãng xương ở nam giới ít gặp hơn ở nữ giới sau mãn kinh, vẫn xảy ra tỷ lệ gãy xương đáng kể do loãng xương ở nam giới. Biểu dạng cột sống phổ biến ở nam giới ngang với ở nữ giới. Điều trị nam giới bị



loãng xương bằng FOSAMAX 10 mg/ngày trong 2 năm làm giảm sự bài tiết qua nước tiểu các N-telopeptid liên kết chéo tủy I collagen khoảng 60% và giảm bài tiết qua nước tiểu phosphatase kiềm đặc hiệu với xương khoảng 40%. Mức giảm tương tự cũng thấy trong nghiên cứu kéo dài 1 năm trên nam giới bị loãng xương dùng FOSAMAX 70 mg tuần một lần.

Hiệu quả của FOSAMAX ở nam giới bị loãng xương được chứng minh trong 2 nghiên cứu lâm sàng.

Trong nghiên cứu kéo dài 2 năm với FOSAMAX 10 mg/ngày (tuổi: 31-87; trung bình 63), sau 2 năm thấy mức tăng trung bình so với giả dược về mật độ khoáng của xương (BMD) ở người dùng FOSAMAX 10 mg/ngày là: cột sống thắt lưng 5,3%; cổ xương đùi 2,6%; mấu chuyển 3,1%; toàn thân 1,6% (tất cả $p \leq 0,001$). Thống nhất với các nghiên cứu rộng hơn trên phụ nữ sau mãn kinh, ở những nam giới này, FOSAMAX 10 mg/ngày làm giảm tỷ lệ gãy mới ở cột sống (đánh giá qua chụp X-quang định lượng) so với giả dược (0,8% so với 7,1%; $p=0,017$) và tương ứng làm giảm sự hao hụt chiều cao (-0,6 mm so với -2,4 mm; $p=0,022$).

Trong nghiên cứu kéo dài một năm với FOSAMAX 70 mg tuần một lần (tuổi: 38-91; trung bình 66) sau một năm, mức tăng BMD trung bình so với giả dược có ý nghĩa ở những vị trí sau: cột sống thắt lưng 2,8% ($p \leq 0,001$); cổ xương đùi 1,9% ($p=0,007$); mấu chuyển 2,0% ($p \leq 0,001$); toàn thân 1,2% ($p=0,018$). Những gia tăng này về BMD tương tự như ở một nghiên cứu liều 10 mg/ngày kéo dài một năm.

Trong cả hai nghiên cứu trên, FOSAMAX có hiệu quả bất kể tuổi tác, chức năng tuyến sinh dục hoặc BMD khởi đầu (ở cổ xương đùi và cột sống thắt lưng).

Phối hợp với liệu pháp thay thế hormon/estrogen (HRT)

Tác dụng trên BMD khi dùng FOSAMAX 10 mg/ngày và estrogen cộng hợp (0,625 mg/ngày) dùng riêng hoặc phối hợp, đã được đánh giá trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm trên phụ nữ loãng xương sau mãn kinh đã cắt bỏ tử cung. Sau 2 năm, mức tăng BMD ở cột sống thắt lưng so với ban đầu khi dùng phối hợp thuốc lớn hơn đáng kể (8,3%) so với khi dùng riêng estrogen hoặc FOSAMAX (tăng 6,0%).

Ảnh hưởng trên BMD khi dùng thêm FOSAMAX vào các liệu trị liệu hormon thay thế HRT (estrogen ± progestin) ổn định (trong ít nhất một năm) đã được đánh giá trong một nghiên cứu kéo dài một năm trên phụ nữ loãng xương sau mãn kinh. Thêm FOSAMAX 10 mg/ngày vào chế độ HRT, sau 1 năm, sẽ làm tăng đáng kể BMD ở cột sống thắt lưng (3,7%) so với khi chỉ dùng HRT (1,1%).

Trong những nghiên cứu trên, thấy mức tăng đáng kể hoặc theo chiều hướng thuận lợi về BMD ở toàn bộ xương hông, cổ xương đùi và mấu chuyển với phối hợp trị liệu so với dùng riêng HRT. Không có tác dụng đáng kể ở BMD toàn thân.

Bệnh nhi

Natri alendronat đã được nghiên cứu ở một số ít bệnh nhân dưới 18 tuổi bị bệnh tạo xương bất toàn (xương thủy tinh). Các kết quả nghiên cứu không đủ hỗ trợ cho việc sử dụng natri alendronat ở nhóm bệnh nhân trẻ em bị bệnh xương dễ gãy.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Natri alendronat

Liên quan đến liều tham chiếu dùng đường tĩnh mạch, sinh khả dụng trung bình của alendronat đường uống ở nữ là 0,64% với liều trong khoảng 5-70 mg khi sử dụng sau 1 đêm không ăn và 2 giờ trước bữa sáng chuẩn. Sinh khả dụng đường uống của thuốc trên nam giới cũng tương đương như ở phụ nữ (0,6%).

Alendronat trong viên nén FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU), FOSAMAX PLUS (70 mg/5600 IU) và viên nén FOSAMAX 70 mg tương đương về sinh học.

Sinh khả dụng cũng giảm tương tự (khoảng 40%) khi alendronat được dùng một giờ hoặc nửa giờ trước bữa sáng chuẩn. Trong các nghiên cứu về loãng xương FOSAMAX có hiệu quả khi dùng ít nhất 30 phút trước bữa ăn hoặc uống đầu tiên trong ngày.

Sinh khả dụng sẽ không đáng kể khi uống alendronat cùng hoặc trong vòng 2 giờ sau bữa sáng chuẩn. Uống alendronat cùng cà phê hoặc nước cam sẽ làm giảm khoảng 60% sinh khả dụng của alendronat.

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

Colecalciferol

Sau khi uống FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) sau 1 đêm không ăn và 2 giờ trước bữa sáng chuẩn, thấy diện tích dưới đường cong trung bình nồng độ trong huyết thanh - thời gian (AUC₀₋₁₂₀ giờ) với vitamin D₃ là 296,4 ng-giờ/mL (không hiệu chỉnh cho vitamin D₃ nội sinh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) của vitamin D₃ là 5,9 ng/mL và thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) là 12 giờ. Sau khi uống FOSAMAX PLUS (70 mg/5600 IU) sau 1 đêm không ăn và 2 giờ trước bữa sáng chuẩn, thấy diện tích dưới đường cong trung bình nồng độ trong huyết thanh - thời gian (AUC₀₋₈₀ giờ) với vitamin D₃ là 490,2 ng-giờ/mL (không hiệu chỉnh cho vitamin D₃ nội sinh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) của vitamin D₃ là 12,2 ng/mL và thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) là 10,6 giờ. Sinh khả dụng của vitamin D₃ trong FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) và FOSAMAX PLUS (70 mg/5600 IU) tương đương với liều tương ứng vitamin D₃ uống riêng.

Phân bố

Natri alendronat

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

Colecalciferol

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

Chuyển hóa

Natri alendronat

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

Colecalciferol

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

Thải trừ

Natri alendronat

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất [¹⁴C] alendronat, khoảng 50% chất đánh dấu được thải qua nước tiểu trong 72 giờ và rất ít hoặc không có chất đánh dấu được bài tiết qua phân. Sau khi tiêm tĩnh

mạch liều 10 mg duy nhất, độ thanh lọc qua thận của alendronat là 71 mL/phút. Các nồng độ trong huyết tương giảm >95% trong 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Thời gian bán thải cuối ở người dự tính là hơn 10 năm, phản ánh sự giải phóng alendronat ra khỏi xương. Alendronat không đào thải qua các hệ vận chuyển acid hoặc bazơ ở thận của chuột cống, và vì vậy không có ảnh hưởng tới sự đào thải của những thuốc khác qua các hệ vận chuyển này ở người.

Colecalciferol

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

Đặc tính trên người bệnh

Nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy thành phần alendronat không lắng đọng ở xương sẽ bị thải nhanh qua nước tiểu. Không có bằng chứng về sự bão hòa khi nhập xương sau khi dùng dài ngày liều tính mạch tích lũy lên tới 35 mg/kg trên động vật. Mặc dù chưa có thông tin trên lâm sàng, có thể cũng giống như ở động vật, sự đào thải của alendronat qua thận sẽ giảm đi nếu dùng cho người suy chức năng thận. Vì vậy, ở người bệnh bị suy chức năng thận, có thể sự tích lũy alendronat trong xương sẽ lớn hơn một chút (xem Liều lượng và cách dùng).

CHỈ ĐỊNH

FOSAMAX PLUS được chỉ định để điều trị loãng xương sau mãn kinh ở phụ nữ có nguy cơ thiếu vitamin D. FOSAMAX PLUS giảm nguy cơ gãy xương cột sống và xương hông.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Phải uống FOSAMAX PLUS với nước đun sôi để nguội ít nhất là 30 phút trước khi ăn, uống hoặc dùng thuốc khác lần đầu trong ngày. Các đồ uống khác (kể cả nước khoáng), thức ăn và một số thuốc có thể làm giảm sự hấp thu của alendronat (xem phần Tương tác thuốc).

Để đưa thuốc xuống dạ dày dễ dàng nhằm giảm khả năng kích ứng thực quản, phải uống FOSAMAX PLUS với một cốc nước đầy (từ 200ml trở lên) vào lúc mới ngủ dậy trong ngày. Người bệnh không được nằm cho đến sau khi ăn bữa ăn đầu trong ngày và bữa ăn này phải sau khi uống thuốc FOSAMAX PLUS ít nhất 30 phút. Bệnh nhân không được nhai hoặc để viên thuốc tan trong miệng vì nguy cơ gây loét hầu họng. Nếu không tuân thủ những chỉ dẫn này, nguy cơ tác dụng ngoại ý trên thực quản có thể tăng lên (xem phần Thận trọng).

Liều khuyến cáo là 1 viên 70 mg/2800 IU hoặc 1 viên 70 mg/5600 IU một lần mỗi tuần. Với phần lớn bệnh nhân loãng xương liều phù hợp là 1 viên 70 mg/5600 IU một lần mỗi tuần. Thời gian dùng thuốc tối ưu trong bao lâu chưa được xác định rõ. Tất cả các bệnh nhân dùng liệu pháp bisphosphonat nên cần sử dụng liên tục và đánh giá lại định kỳ.

Người bệnh cần bổ sung canxi và/hoặc vitamin D nếu lượng bổ sung chế độ ăn không đủ (xem phần Thận trọng). Thấy thuốc cũng cần quan tâm đến lượng vitamin D đã có trong các vitamin và các thực phẩm bổ sung. FOSAMAX PLUS 70 mg/2800 IU và 70 mg/5600 IU cung cấp lượng vitamin D cho mỗi tuần, căn cứ vào liều hàng ngày lần lượt là 400 và 800 đơn vị.

Không cần phải điều chỉnh liều cho người cao tuổi hoặc người bệnh suy thận từ nhẹ đến vừa phải (độ thanh thải creatinin từ 35 đến 60 mL/phút). Không khuyến cáo dùng FOSAMAX PLUS cho người bệnh suy thận nặng hơn (hệ số thanh thải creatinin <35 mL/phút) do chưa có kinh nghiệm lâm sàng đối với các đối tượng này.

Bệnh nhi

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả của FOSAMAX PLUS ở trẻ em dưới 18 tuổi. Không nên sử dụng FOSAMAX PLUS cho trẻ em dưới 18 tuổi vì hiện không có dữ liệu về sự phối hợp acid alendronic/colecalciferol. Các dữ liệu hiện có với acid alendronic trên nhóm bệnh nhi được mô tả ở phần Đặc tính dược lực học.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

• Các dị thường của thực quản dẫn đến chậm làm rỗng thực quản như hẹp hoặc co thắt cơ vòng thực quản

- Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng ít nhất 30 phút
- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này
- Giảm canxi huyết (xem phần THẬN TRỌNG)

THẬN TRỌNG

Alendronat

Các phản ứng có hại ở đường tiêu hóa trên

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

Đã có báo cáo về các phản ứng thực quản (đôi khi nặng và phải nhập viện), như viêm thực quản, loét thực quản và mòn thực quản, hiếm khi dẫn đến hẹp thực quản, ở những bệnh nhân đang dùng alendronat. Do đó các bác sỹ nên cảnh giác với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng báo hiệu một phản ứng thực quản có thể và bệnh nhân cần được hướng dẫn để ngừng alendronat và tìm sự chăm sóc y tế nếu họ có các triệu chứng kích thích thực quản như khó nuốt, đau khi nuốt hoặc đau ức hoặc ợ nóng mới xuất hiện hoặc ngày một xấu đi (xem phần Tác dụng ngoại ý).

Nguy cơ của các phản ứng có hại nặng ở thực quản xuất hiện nhiều hơn ở những bệnh nhân không thực hiện đúng cách dùng alendronate và/hoặc những người tiếp tục dùng alendronate sau khi có những triệu chứng gợi ý của kích thích thực quản. Điều quan trọng là cung cấp hướng dẫn dùng thuốc đầy đủ, và bệnh nhân hiểu cách dùng (xem phần Liều lượng và cách dùng). Nên thông báo cho bệnh nhân rằng nếu không làm đúng những hướng dẫn sử dụng này có thể tăng nguy cơ gặp các vấn đề thực quản.

Không quan sát thấy nguy cơ gia tăng trong các thử nghiệm lâm sàng rộng rãi với alendronate, đã có các báo cáo sau lưu hành hiếm gặp về loét dạ dày và tá tràng, một số trường hợp nặng và có biến chứng (xem phần Tác dụng ngoại ý)

Hoại tử xương hàm

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

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

- Hiệu lực của các bisphosphonate (cao nhất đối với acid zoledronic, đường dùng (xem ở trên) và liều tích lũy
- Ung thư, hóa trị, xạ trị, các corticosteroid, thuốc ức chế sự hình thành mạch, hút thuốc lá
- Tiền sử bệnh răng miệng, vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, thủ

thuật nha khoa xâm lấn và răng giả không khớp

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

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

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

Hoại tử ống tai ngoài

Hoại tử ống tai ngoài đã được báo cáo với bisphosphonat, chủ yếu liên quan với điều trị lâu dài. Các yếu tố nguy cơ có thể của hoại tử ống tai ngoài bao gồm việc 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 ống tai ngoài ở những bệnh nhân dùng bisphosphonat có biểu hiện các triệu chứng ở tai như đau hoặc chảy dịch, hoặc viêm tai mạn tính.

Đau cơ xương khớp

Đã có báo cáo về đau cơ và/hoặc xương, khớp ở những bệnh nhân dùng bisphosphonate. Theo kinh nghiệm sau lưu hành, những triệu chứng này hiếm khi nặng và/hoặc mất khả năng (xem phần Tác dụng ngoại ý). Thời gian khởi phát các triệu chứng là khác nhau, từ một ngày tới vài tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết bệnh nhân đều giảm triệu chứng sau khi ngừng điều trị. Một nhóm nhỏ có khởi phát các triệu chứng khi thử lại với cùng một loại thuốc hoặc một bisphosphonate khác.

Gãy xương đùi không điển hình

Đã có báo cáo về các gãy mẫu chuyển và thân xương đùi không điển hình với liệu pháp bisphosphonat, chủ yếu ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bệnh loãng xương. Những gãy xương ngang hay xiên ngắn có thể xảy ra ở bất cứ vị trí nào dọc theo xương đùi từ dưới mẫu chuyển nhỏ đến chỗ lồi móm cầu trên. Những gãy xương này xảy ra sau khi có chấn thương nhỏ hoặc không và một số bệnh nhân có đau đùi hoặc háng, thường liên quan với hình ảnh đặc trưng của gãy xương do stress, từ nhiều tuần tới nhiều tháng trước khi có một gãy xương đùi hoàn chỉnh. Các gãy xương thường đối xứng; do đó các bệnh nhân đang điều trị bisphosphonate có gãy trục xương đùi liên tục nên kiểm tra xương đùi phía đối diện. Việc kém liền của các gãy xương này cũng đã được báo cáo. Nên xem xét ngưng dùng liệu pháp bisphosphonat ở những bệnh nhân nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình dựa trên đánh giá nguy cơ/lợi ích trên từng bệnh nhân.

Nên tư vấn để bệnh nhân báo cáo nếu có bất kỳ đau đùi, hông hoặc háng nào và bất kỳ bệnh nhân nào có triệu chứng như vậy nên được đánh giá một gãy xương đùi chưa hoàn chỉnh.

Suy thận

Không khuyến cáo dùng FOSAMAX PLUS cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin dưới 35 ml/phút (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Chuyển hóa xương và khoáng chất

Nên xem xét đến các nguyên nhân khác của bệnh loãng xương ngoài sự thiếu hụt estrogen và tuổi tác. Hạ canxi máu phải được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị với FOSAMAX PLUS (xem phần Chống chỉ định).

Những 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 bắt đầu dùng FOSAMAX PLUS. Hàm lượng vitamin D trong FOSAMAX PLUS không phù hợp để điều chỉnh thiếu hụt vitamin D. Ở những bệnh nhân có các tình trạng này, nên theo dõi nồng độ canxi huyết thanh và các triệu chứng hạ canxi máu trong khi điều trị với FOSAMAX PLUS.

Do các tác dụng tích cực của alendronat làm tăng khoáng xương, có thể xảy ra hiện tượng giảm nồng độ canxi và phosphat trong huyết thanh đặc biệt trên những bệnh nhân dùng glucocorticoid vì ở những bệnh nhân này sự hấp thu canxi có thể bị suy giảm. Các tình trạng này thường nhẹ và không có triệu chứng. Tuy nhiên, đã có các báo cáo hiếm gặp của hạ canxi máu có triệu chứng, mà đôi khi nặng và thường xảy ra ở những bệnh nhân có các tình trạng tiền đề (ví dụ: suy tuyến cận giáp, thiếu vitamin D và kém hấp thu canxi) (xem phần Tác dụng ngoại ý)

Colecalciferol

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

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

Các tá dược

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

KHI MANG THAI

Không có hoặc có hạn chế dữ liệu về việc sử dụng alendronat ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Dùng alendronat ở chuột đang mang thai gây dễ khó liên quan đến hạ canxi máu (xem phần Chống chỉ định). Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra liều cao vitamin D gây tăng canxi huyết và độc tính sinh sản (xem phần Chống chỉ định). Không nên dùng FOSAMAX PLUS trong thai kỳ.

KHI CHO CON BÚ

Chưa biết alendronate/chất chuyển hóa của nó có được bài tiết qua 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 vào sữa mẹ. Không nên dùng FOSAMAX PLUS khi đang cho con bú.

VỚI TRẺ EM

FOSAMAX PLUS chưa được nghiên cứu trên trẻ em, vì vậy không được dùng cho các trường hợp này.

VỚI NGƯỜI CAO TUỔI

Trong các nghiên cứu lâm sàng, không có sự khác biệt liên quan đến tuổi tác về hiệu quả hoặc tính an toàn của FOSAMAX PLUS.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Natri alendronat

Nếu dùng cùng lúc, có thể các sản phẩm bổ sung canxi, thuốc kháng acid và các thuốc dùng đường uống khác sẽ ảnh hưởng đến sự hấp thu của alendronat. Vì vậy, người bệnh phải chờ ít nhất nửa tiếng sau khi uống FOSAMAX PLUS rồi mới uống thuốc khác

Dùng đồng thời thuốc thay thế hormon (HRT) (estrogen ± progestin) và FOSAMAX® (natri alendronat) đã được đánh giá trong hai nghiên cứu lâm sàng trong thời gian một và hai năm ở phụ nữ loãng xương sau mãn kinh. Sử dụng kết hợp HRT và FOSAMAX đã làm tăng khối lượng xương nhiều hơn, đồng thời giảm thiểu nhiều hơn sự thoái hóa xương, so với khi dùng từng thuốc riêng. Trong các nghiên cứu này, hồ sơ về tính an toàn và dung nạp của trị liệu phối hợp phù hợp với

tính an toàn và độ dung nạp của riêng từng thuốc [xem phần Tác dụng ngoại ý, Nghiên cứu lâm sàng, Sử dụng cùng với estrogen/liệu pháp thay thế hormon (HRT)].

Chưa ghi nhận tương tác có ý nghĩa lâm sàng giữa các thuốc khác với alendronat.

Không có các nghiên cứu khảo sát tương tác thuốc cụ thể. FOSAMAX đã được sử dụng trong những nghiên cứu về loãng xương ở nam giới và phụ nữ sau mãn kinh với một loạt các thuốc kê đơn thông thường, không thấy có bằng chứng về tương tác có hại trên lâm sàng.

Do các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) gây ra kích ứng dạ dày-ruột, cần thận trọng khi phối hợp với alendronat.

Colecalciferol

Olestra, các dầu khoáng, orlistat, các chất thu hồi acid mật (ví dụ: cholestyramin, colestipol) có thể cản trở sự hấp thu của vitamin D. Thuốc chống co giật, cimetidin, và thuốc lợi niệu nhóm thiazid có thể làm tăng dị hóa vitamin D.

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng phụ thường gặp nhất được báo cáo là những phản ứng phụ trên đường tiêu hóa trên gồm đau bụng, khó tiêu, loét thực quản, khó nuốt, chướng bụng và ợ chua (> 1%).

Bảng các phản ứng phụ

Các phản ứng phụ sau đây đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và/hoặc hậu lưu hành với alendronat.

Không có thêm các phản ứng phụ được xác định với sự kết hợp alendronat và colecalciferol.

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

Hệ cơ quan	Tần suất	Các phản ứng phụ
Các rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp	Các phản ứng quá mẫn bao gồm mày đay và phù mạch
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hiếm gặp	Hạ canxi máu có triệu chứng, thường liên quan với các tình trạng tiền đề.
Các rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp Ít gặp	Đau đầu, chóng mặt Rối loạn vị giác
Các rối loạn ở mắt	Ít gặp	Viêm mắt (viêm màng bồ đào, viêm củng mạc, hoặc viêm thượng củng mạc)
Các rối loạn ở tai và tai trong	Thường gặp Rất hiếm gặp	Chóng mặt Hoại tử ống tai ngoài (loại phản ứng phụ bisphosphonate)
Các rối loạn tiêu hóa	Thường gặp Ít gặp Hiếm gặp	Đau bụng, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, loét thực quản*, khó nuốt*, chướng bụng, ợ chua Buồn nôn, nôn, viêm dạ dày, viêm thực quản*, mòn thực quản*, đi ngoài phân đen Hẹp thực quản*, loét hầu họng*, các chảy máu loét (PUBs) ở đường tiêu hóa trên (thũng, loét, chảy máu)
Các rối loạn ở da và mô dưới da	Thường gặp Ít gặp Hiếm gặp	Rụng tóc, ngứa Phát ban, ban đỏ Phát ban nhạy cảm với ánh sáng, các phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc
Các rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Rất thường gặp Thường gặp Hiếm gặp	Đau cơ xương (xương, cơ hay khớp) mà đôi khi nặng Sưng khớp hoại tử xương hàm; gãy dưới mẫu chuyển và thần xương đùi không điển hình (loại phản ứng phụ bisphosphonate)



Các tình trạng rối loạn toàn thân và tại chỗ	Thường gặp	Suy nhược, phù ngoại biên
	Ít gặp	Các triệu chứng thoáng qua như phản ứng pha cấp tính (đau cơ, khó chịu và hiếm khi sốt), điển hình lúc bắt đầu điều trị

Xem phần Thận trọng
Tần suất trong các thử nghiệm lâm sàng là tương tự ở nhóm thuốc và nhóm giả dược.
* Xem phần Liều dùng và cách dùng và phần Thận trọng
Các phản ứng phụ này được xác định qua giám sát sau lưu hành. Tần suất hiếm gặp được ước tính dựa trên các thử nghiệm lâm sàng có liên quan.

TÁC ĐỘNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa tiến hành nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, một số tác dụng ngoại ý của FOSAMAX PLUS đã được báo cáo có thể ảnh hưởng đến khả năng của người bệnh trong việc lái xe và vận hành máy móc. Đáp ứng của từng cá nhân với FOSAMAX PLUS có thể khác nhau (Xem phần Tác dụng ngoại ý)

QUÁ LIỀU

Natri alendronat

Độc tính đáng kể gây chết sau uống các liều đơn quan sát được trên chuột cống cái và chuột nhắt ở liều 552 mg/kg (3256 mg/m²) và 966 mg/kg (2898 mg/m²) (tương đương liều uống trên người lần lượt là 27.600 và 48.300 mg). Ở chuột đực, các giá trị này hơi cao hơn và lần lượt là 626 và 1280 mg/kg. Không ghi nhận liều độc gây chết trên chó với liều uống lên đến 200 mg/kg (4000 mg/m²) (tương đương liều uống ở người 10.000 mg).

Không có thông tin đặc biệt về điều trị quá liều với alendronat. Uống quá liều có thể gây giảm canxi huyết, giảm phosphat huyết, xuất hiện các tác dụng ngoại ý ở đường tiêu hóa trên như rối loạn tiêu hóa, ợ nóng, viêm thực quản, viêm hoặc loét dạ dày. Cần cho uống sữa hoặc thuốc kháng acid để kết hợp với alendronat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh cần ở tư thế hoàn toàn thẳng đứng.

Colecalciferol

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

FOSAMAX PLUS 70 mg/2800 IU: Hộp 1 vỉ x 4 viên

FOSAMAX PLUS 70 mg/5600 IU: Hộp 1 vỉ x 4 viên

HẠN DÙNG CỦA THUỐC

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

KHÔNG DÙNG THUỐC NÀY SAU NGÀY, THÁNG VÀ NĂM THỂ HIỆN BỞI CÁC CON SỐ SAU NGÀY HẾT HẠN TRÊN BAO BÌ.

BẢO QUẢN

Bảo quản không quá 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng. Bảo quản viên nén trong vỉ gốc cho đến khi sử dụng.

CƠ SỞ SẢN XUẤT/ĐÓNG GÓI

Sản xuất bởi: FROSST IBERICA, S.A.

Via Complutense 140, 28805 Alcalá de Henares, Madrid, Spain (Tây Ban Nha)

Đóng gói bởi: Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands (Hà Lan).



Toà nhà Etown 2, Tầng 2

362 Cộng Hoà, Q.Tân Bình - TP.HCM

Phone: (08) 38125 848 - Ext: 379

Fax: (08) 38125 776

