

Lần đầu:.....17/-12- 2015.....



2

LOT NO.

WEEK 1



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 2



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



MSD



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 3

WEEK 4

EXP. DATE

1

LOT NO.

WEEK 1



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 2



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



MSD



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 3

WEEK 4

EXP. DATE



2

LOT NO.

WEEK 1



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 2



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



MSD



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 3

WEEK 4

EXP. DATE

1

LOT NO.

WEEK 1



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 2



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



MSD



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)



FOSAMAX® 70 mg

ONCE WEEKLY

ALENDRONIC ACID 70 mg

(AS SODIUM SALT)

WEEK 3

WEEK 4

EXP. DATE

[Handwritten signature]

THUỐC BÁN THEO ĐƠN

S-WPC-MK0217-MF-052013

MK0217-VNM-2014-009773



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Viên nén

FOSAMAX®

(Natri alendronat, MSD)

NHÓM THUỐC

Bisphosphonat là những chất tổng hợp tương tự pyrophosphat được liên kết với hydroxyapatit có trong xương. FOSAMAX® (alendronat natri, MSD) là một bisphosphonat tác dụng như một chất ức chế mạnh và ức chế đặc hiệu sự tiêu xương qua trung gian hủy cốt bào.

THÀNH PHẦN

FOSAMAX 70 mg chứa 91,37 mg natri alendronat trihydrat tương đương với 70 mg dạng gốc acid tự do.

Ngoài ra, FOSAMAX 70 mg còn chứa các tá dược như sau: Cellulose vi tinh thể, lactose khan, croscarmellose natri, magnesi stearat.

CHỈ ĐỊNH

- Ở phụ nữ loãng xương sau mãn kinh, FOSAMAX được chỉ định điều trị loãng xương để phòng ngừa gãy xương, bao gồm gãy xương vùng khớp háng và cột sống (gãy do nén đốt sống).

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều khuyến cáo là uống mỗi lần 70 mg, một lần duy nhất trong tuần (7 ngày).

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

Để đưa thuốc xuống dạ dày dễ dàng nhằm giảm tiềm năng kích ứng/các tác dụng ngoại ý ở tại chỗ và thực quản:

- Phải uống FOSAMAX với một cốc nước đầy vào lúc mới ngủ dậy trong ngày.
- Người bệnh không được nhai hay để viên thuốc tan dần trong miệng để tránh bị loét miệng - họng.

- Người bệnh không được nằm trong vòng ít nhất 30 phút sau khi uống thuốc và cho tới sau khi ăn lần đầu trong ngày.
- Không được uống FOSAMAX trước khi đi ngủ hoặc còn đang nằm trên giường khi mới thức dậy trong ngày.

Người bệnh cần bổ sung calci và vitamin D, nếu lượng nhập trong chế độ ăn không đủ (xin đọc phần Thận trọng).

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

Thời gian dùng thuốc tối ưu trong bao lâu chưa được xác định rõ. Tất cả các bệnh nhân dùng liệu pháp bisphosphonat nên cẩn sử dụng liên tục và đánh giá lại định kỳ (xem Thử nghiệm lâm sàng).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Các dị thường như hẹp hoặc mất tính đàn hồi của thực quản dẫn đến chậm làm rỗng thực quản
- Không có khả năng đứng hoặc ngồi thẳng ít nhất 30 phút
- Nhạy cảm với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này
- Giảm calci huyết (xin xem phần Thận trọng)



THẬN TRỌNG

Giống như các bisphosphonat khác, FOSAMAX có thể gây kích ứng tại chỗ niêm mạc đường tiêu hóa trên.

Đã có báo cáo về những tác dụng có hại ở thực quản, như viêm thực quản, loét thực quản và trợt thực quản, hiếm khi dẫn tới hẹp hoặc thủng thực quản ở người bệnh điều trị bằng FOSAMAX. Một số trường hợp nặng phải nằm viện. Vì vậy, thầy thuốc cần cảnh giác với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào báo hiệu về phản ứng thực quản và người bệnh cần được chỉ dẫn để ngừng uống FOSAMAX và báo cho thầy thuốc ngay nếu thấy khó nuốt, nuốt đau, đau sau xương ức, ợ nóng mới xuất hiện hoặc ngày một xấu đi.

Nguy cơ phản ứng có hại nghiêm trọng đối với thực quản càng lớn ở người bệnh uống FOSAMAX không đúng cách và/hoặc vẫn tiếp tục dùng FOSAMAX sau khi có những triệu chứng nghi là kích ứng thực quản. Vì vậy, cung cấp đầy đủ thông tin cho người bệnh để họ hiểu rõ các chỉ dẫn về liều lượng, cách dùng là rất quan trọng (xin xem phần Liều lượng và Cách dùng). Cần dặn người bệnh nếu họ không tuân thủ những chỉ dẫn này, nguy cơ tác dụng có hại cho thực quản có thể tăng lên.

Mặc dù không thấy tăng nguy cơ trong những thử nghiệm lâm sàng mở rộng, đã có một số báo cáo hiếm gặp (sau khi đưa thuốc ra thị trường) về loét dạ dày và tá tràng, một số trường hợp nặng có biến chứng. Tuy nhiên, chưa xác định được mối liên quan nhân quả.

Vì FOSAMAX có thể có những tác dụng kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa trên và có tiềm năng làm bệnh sẵn có xấu đi nên cần thận trọng khi cho người bệnh có vấn đề về đường

tiêu hóa trên, như khó nuốt, có các bệnh thực quản (kể cả bệnh thực quản Barret), viêm hoặc loét dạ dày, tá tràng dùng FOSAMAX.

Để thuốc nhanh chóng xuống đến dạ dày và nhờ đó, làm giảm được nguy cơ kích ứng thực quản, cần hướng dẫn người bệnh uống thuốc FOSAMAX với một cốc nước đầy và không được nằm trong vòng ít nhất 30 phút sau khi uống thuốc và cho tới sau khi ăn lần đầu trong ngày. Người bệnh không được nhai hoặc ngậm viên thuốc vì thuốc có tiềm năng gây loét vùng hầu họng. Người bệnh cần được hướng dẫn đặc biệt lưu ý không được uống FOSAMAX trước khi đi ngủ hoặc còn đang nằm trên giường khi mới thức dậy trong ngày. Người bệnh cần được thông báo rằng nếu không tuân thủ những chỉ dẫn này sẽ làm tăng nguy cơ tác dụng có hại cho thực quản. Người bệnh cần được chỉ dẫn ngừng uống FOSAMAX và báo cho thầy thuốc nếu gặp các triệu chứng báo hiệu về phản ứng thực quản (như thấy khó nuốt, nuốt đau, đau sau xương ức, ợ nóng mới xuất hiện hoặc ngày một xấu đi).

Đã có một số hiếm báo cáo về hoại tử xương hàm khu trú (ONJ), thường liên quan đến nhổ răng và/hoặc nhiễm khuẩn tại chỗ (kể cả viêm xương tủy) lâu khỏi, khi dùng bisphosphonat đường uống (xem phần Tác dụng ngoại ý, Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường). Phần lớn những trường hợp hoại tử xương hàm do dùng bisphosphonat là ở bệnh nhân ung thư điều trị bằng bisphosphonat tiêm tĩnh mạch. Những yếu tố nguy cơ về ONJ đã biết bao gồm chẩn đoán ung thư, trị liệu phối hợp (ví dụ: hóa trị liệu, xạ trị, dùng corticosteroid), kém vệ sinh răng miệng, các bệnh mắc đồng thời (bệnh nha chu và/hoặc bệnh răng đã có từ trước, thiếu máu, bệnh đông máu, nhiễm khuẩn) và hút thuốc. Người bệnh bị hoại tử xương hàm khu trú (ONJ) cần được sự chăm sóc phù hợp của một bác sĩ nha khoa và cân nhắc ngừng sử dụng bisphosphonat tùy theo kết quả đánh giá nguy cơ/ lợi ích trên từng người bệnh cụ thể. Các thủ thuật răng có thể làm bệnh nặng hơn.

Trước khi tiến hành các thủ thuật về răng (ví dụ như nhổ răng, cấy răng) bác sĩ điều trị và/hoặc bác sĩ nha khoa cần đánh giá lâm sàng và đưa ra hướng xử lý, kể cả việc sử dụng bisphosphonat dựa trên kết quả đánh giá nguy cơ/ lợi ích cho từng người bệnh cụ thể.

Người bệnh dùng bisphosphonat có khi gặp đau xương, khớp và/hoặc đau cơ. Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, những triệu chứng này hiếm khi ở mức độ nghiêm trọng, và/hoặc làm mất khả năng vận động (xem phần Tác dụng ngoại ý, Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường). Thời gian bắt đầu xuất hiện triệu chứng dao động từ một ngày tới nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết người bệnh giảm triệu chứng sau khi ngừng thuốc. Một số người bệnh bị tái phát khi dùng lại với cùng thuốc đó hoặc với một bisphosphonat khác.

Đã có một số báo cáo về gãy xương do lực tác động nhẹ dưới mắt chuyển và đầu trên xương đùi ở người bệnh sử dụng bisphosphonat. Một số trong đó là nứt xương (được coi là một dạng gãy xương không hoàn toàn) mà không có chấn thương. Một số người bệnh có dấu hiệu báo trước là đau ở vùng bị tổn thương, thường có liên quan với hình ảnh nứt xương trong vòng hàng tuần đến hàng tháng trước khi xảy ra gãy xương thực sự. Số lượng báo cáo về tình trạng này là rất thấp, và nứt xương với cùng bệnh cảnh lâm sàng cũng xảy ra trên những người bệnh không được điều trị bằng các thuốc bisphosphonat. Cần đánh giá kỹ cho người bệnh bị nghi nứt xương, kể cả đánh giá về các nguyên nhân đã biết và các yếu tố nguy cơ (như là thiếu hụt, kém hấp thu vitamin D, sử dụng corticoid, đã bị nứt xương trước đó, thoái khớp hoặc gãy xương chi dưới, vận động nhiều hơn hay quá mức, tiểu đường chuyển hóa, nghiện rượu mạn tính) và phải được chăm sóc về chuyên khoa chấn thương một cách thích đáng. Việc tạm dừng sử dụng bisphosphonat trên người bệnh bị nứt xương nên được cân nhắc, trong lúc đánh giá bệnh nhân cần dựa trên kết quả đánh giá nguy cơ/ lợi ích trên từng người bệnh cụ thể.

Cần dặn người bệnh nếu quên không dùng một liều FOSAMAX, thì phải uống bù một viên vào buổi sáng ngay sau khi phát hiện ra. Không được uống hai viên vào trong cùng một ngày, mà trở lại uống mỗi tuần một viên duy nhất vào đúng ngày trong tuần như lịch đã chọn ban đầu.

Không khuyến cáo dùng FOSAMAX cho người bệnh có hệ số thanh lọc creatinin <35 mL/phút (xin xem phần Liều lượng và Cách dùng).

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

Phải điều chỉnh tình trạng giảm calci huyết trước khi bắt đầu điều trị bằng FOSAMAX (xin xem phần Chống chỉ định). Các rối loạn chuyển hóa khoáng chất khác (thí dụ thiếu hụt vitamin D) cũng cần được điều trị tích cực.

Do các tác dụng tích cực của alendronat làm tăng khoáng xương, có thể xảy ra hiện tượng giảm nhẹ và không có triệu chứng nồng độ calci và phosphat trong huyết thanh.

KHI MANG THAI

FOSAMAX chưa được nghiên cứu trên phụ nữ mang thai vì vậy không được dùng cho các trường hợp này.

KHI CHO CON BÚ

FOSAMAX chưa được nghiên cứu trên phụ nữ cho con bú, vì vậy không được dùng cho các trường hợp này.

VỚI TRẺ EM

FOSAMAX 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 về mặt hiệu lực và an toàn của FOSAMAX liên quan đến tuổi.

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

Hiện chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy. Tuy nhiên, đã có báo cáo về một số tác dụng không mong muốn của thuốc có thể ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy của một vài bệnh nhân. Các đáp ứng với Fosamax có thể khác nhau ở những cá nhân khác nhau. (xem TÁC DỤNG NGOẠI Ý)

TƯƠNG TÁC THUỐC

Nếu uống cùng lúc, các chất bổ sung calci, các thuốc làm giảm tính acid (antacid) và các thuốc uống khác có thể sẽ ảnh hưởng đến sự hấp thu của FOSAMAX. Vì vậy, người bệnh cần phải chờ ít nhất nửa giờ sau khi uống FOSAMAX rồi mới bắt đầu uống các thuốc khác.

Không có tương tác thuốc khác có ý nghĩa lâm sàng được dự báo trước.

Sử dụng liệu pháp thay thế hormone (estrogen ± progestin) cùng với FOSAMAX được đánh giá trong hai thử nghiệm lâm sàng kéo dài một hoặc hai năm trên phụ nữ loãng xương sau mãn kinh. Sử dụng phối hợp FOSAMAX và liệu pháp thay thế hormone làm khối lượng xương tăng cao hơn, đồng thời sự luân lưu của xương giảm nhiều hơn so với điều trị riêng từng thuốc. Trong những nghiên cứu này, mặt an toàn và dung nạp của sự phối hợp thuốc cũng phù hợp với của từng cách điều trị riêng rẽ (xin xem phần Tác dụng ngoại ý, *Nghiên cứu lâm sàng, sử dụng cùng với estrogen/liệu pháp thay thế hormone*).

Các nghiên cứu tương tác đặc biệt chưa được thực hiện. 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, thì không thấy có bằng chứng về tương tác có hại trên lâm sàng.

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

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Nghiên cứu lâm sàng

Trong các nghiên cứu lâm sàng, nói chung FOSAMAX được dung nạp tốt. Trong những nghiên cứu kéo dài tới năm năm, các tác dụng ngoại ý thường nhẹ và không đòi hỏi phải ngừng điều trị.

Điều trị loãng xương

Điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh

Trong hai nghiên cứu đa trung tâm, mù kép, có đối chứng với giả dược, kéo dài ba năm, (ở Mỹ và một số quốc gia khác) được thiết kế hầu như giống hệt nhau, các mặt an toàn nói chung của FOSAMAX 10 mg/ngày và giả dược là tương tự. Các tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa trên được các nhà nghiên cứu báo cáo là có thể, có khả năng hoặc rõ ràng liên quan đến thuốc ở >1% số người bệnh điều trị bằng FOSAMAX 10 mg/ngày và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm người bệnh dùng giả dược là đau bụng (6,6% ở nhóm dùng FOSAMAX, so với giả dược là 4,8%), khó tiêu (3,6%; 3,5%), loét thực quản (1,5%; 0,0%), khó nuốt (1,0%; 0,0%), và chướng bụng (1,0%; 0,8%) .

Hiếm gặp ban và ban đỏ.

Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn sau đây được các nhà nghiên cứu báo cáo là có thể, có khả năng hoặc rõ ràng liên quan đến thuốc ở >1% số người bệnh điều trị bằng FOSAMAX 10 mg/ngày và có tỷ lệ cao hơn so với nhóm người bệnh dùng giả dược: đau cơ xương khớp (FOSAMAX 4,1% so với giả dược 2,5%), táo bón (3,1%; 1,8%), tiêu chảy (3,1%; 1,8%), đầy hơi (2,6%; 0,5%) và nhức đầu (2,6%; 1,5%).

Trong hai năm kéo dài thêm (năm thứ 4 và 5) của những nghiên cứu trên, mặt an toàn nói chung của FOSAMAX 10 mg/ngày tương tự như đã thấy trong thời kỳ ba năm có đối chứng giả dược. Hơn nữa tỷ lệ người bệnh ngừng FOSAMAX 10 mg/ngày do bất kỳ tác dụng lâm sàng không mong muốn nào đều tương tự như trong thời gian nghiên cứu ba năm đầu.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, mù kép, kéo dài một năm cho thấy dữ liệu về tính dung nạp và hấp thụ của FOSAMAX 70 mg dùng mỗi tuần một lần (n=519) tương tự như FOSAMAX 10 mg dùng mỗi ngày một lần (n=370). Các tác dụng phụ sau được các nhà nghiên cứu báo cáo là có thể, có khả năng hay xác định là có liên quan đến thuốc với tần suất ≥1% ở nhóm điều trị: đau bụng (FOSAMAX 70 mg mỗi tuần một lần - 3,7%; FOSAMAX

10 mg mỗi ngày một lần - 3,0%); đau cơ, xương, khớp (2,9% và 3,2%); rối loạn tiêu hoá (2,7% và 2,2%); ợ chua (1,9% và 2,4%); nôn (1,9% và 2,4%); chướng bụng (1,0% và 1,4%); táo bón (0,8% và 1,6%); đầy hơi (0,4% và 1,6%); chuột rút (võng bẻ) (0,2% và 1,1%); viêm dạ dày (0,2% và 1,1%) và loét dạ dày (0,0% và 1,1%).

Điều trị loãng xương ở nam giới

Trong hai nghiên cứu mù kép, đa trung tâm, có đối chứng giả dược trên nam giới (nghiên cứu trong hai năm với FOSAMAX 10 mg/ngày [n=146] và nghiên cứu trong một năm với FOSAMAX 70 mg tuần một lần [n=109]), thấy hồ sơ về tính an toàn của FOSAMAX nói chung tương tự như ở các nghiên cứu trên phụ nữ sau mãn kinh.

Các nghiên cứu ở cả nam và nữ giới

Trong một nghiên cứu nội soi kéo dài 10 tuần trên cả nam và nữ (n=277, tuổi trung bình 55) không thấy sự khác biệt giữa nhóm dùng FOSAMAX 70 mg mỗi tuần một lần và nhóm dùng giả dược về các thương tổn ở đường tiêu hoá trên.

Trong một nghiên cứu bổ sung kéo dài một năm ở cả nam và nữ (n=335, tuổi trung bình 50) không thấy sự khác biệt về tính an toàn và tính dung nạp nói chung của FOSAMAX 70 mg mỗi tuần một lần tương tự như giả dược và không có sự khác biệt giữa nam và nữ giới.

Sử dụng cùng với estrogen/liệu pháp thay thế hormon

Trong hai nghiên cứu (kéo dài 1 và 2 năm) trên phụ nữ bị loãng xương sau mãn kinh (tổng cộng n=853) tính an toàn và dung nạp của liệu pháp điều trị phối hợp mỗi ngày một lần 10 mg FOSAMAX và estrogen ± progestin (với n=354) cũng phù hợp với các phương thức điều trị riêng rẽ.

Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường

Các phản ứng có hại sau đây đã được thông báo sau khi đưa thuốc ra thị trường:

Toàn thân: Các phản ứng quá mẫn cảm bao gồm mày đay, hiếm gặp phù mạch. Cũng như với các bisphosphonat khác, đối với alendronat có gặp những triệu chứng thoáng qua như đáp ứng ở pha cấp tính (đau cơ, khó ở, suy nhược và hiếm gặp sốt), diễn hình liên quan đến khi bắt đầu điều trị. Hiếm gặp hạ calci-huyết triệu chứng, nhìn chung có liên quan đến các điều kiện thuận lợi của bệnh. Hiếm gặp phù ngoại vi.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, viêm thực quản, trợt thực quản, loét thực quản, hiếm gặp hẹp hoặc thủng thực quản và loét miệng-hầu; hiếm gặp loét dạ dày hoặc tá tràng, một số loét nghiêm trọng có kèm biến chứng (xem phần Thận trọng và Liều lượng và cách dùng). Hiếm gặp hoại tử xương khu trú ở hàm, thường liên quan đến nhổ răng và/hoặc nhiễm khuẩn tại chỗ (kể cả viêm xương tủy) và lâu khỏi (xem phần Thận trọng).

Cơ-xương: Đau xương, khớp và/hoặc cơ, hiếm khi nghiêm trọng và/hoặc làm mất khả năng vận động (xem phần Thận trọng); sưng khớp; gãy đầu trên xương đùi do lực tác động nhẹ (xem phần Thận trọng).

Hệ thần kinh: hoa mắt, chóng mặt, rối loạn vị giác.

Da: phát ban (thỉnh thoảng kèm nhạy cảm với ánh sáng), ngứa, rụng tóc, hiếm gặp các phản ứng nghiêm trọng ở da như hội chứng Stevens Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Các giác quan đặc biệt: Hiếm gặp viêm màng mạch nhỏ, viêm củng mạc hoặc viêm trên củng mạc.

BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ CỦA BẠN NẾU GẶP BẤT CỨ TRIỆU CHỨNG BẤT THƯỜNG NÀO KỂ TRÊN HAY KHÁC NỮA.

Xét nghiệm cận lâm sàng

Trong những nghiên cứu đa trung tâm, mù kép có đối chứng, hạ nhẹ calci và phosphat huyết thanh thoát qua, không kèm triệu chứng lâm sàng gặp khoảng 18% và 10% ở nhóm người bệnh dùng FOSAMAX so với khoảng 12% và 3% ở nhóm người bệnh dùng giả dược. Tuy nhiên, tỷ lệ giảm calci huyết thanh xuống $<8,0$ mg/dL (2,0 mM) và phosphat huyết thanh xuống $\leq 2,0$ mg P/dL (0,65 mM) đều tương tự ở cả hai nhóm điều trị.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Trong các nghiên cứu trên động vật, alendronat là một bisphosphonat được gắn chủ yếu vào các ổ tiêu xương, đặc biệt là dưới các hủy cốt bào, ức chế hoạt động của hủy cốt bào mà không có tác dụng trực tiếp lên quá trình tạo xương. Vì sự tiêu xương và tạo xương luôn song hành với nhau, nên mặc dù quá trình tạo xương bị giảm đi nhưng chậm hơn quá trình tiêu xương dẫn đến gia tăng khối lượng xương. Khi tiếp xúc với alendronat, xương bình thường sẽ đẩy alendronat vào chất nền, ở đây chúng không có hoạt tính dược lý.

Các hoạt tính ức chế tương đối trên sự tiêu xương và sự ngấm khoáng chất của alendronat và etidronat được so sánh trên chuột cống đang phát triển. Trong thử nghiệm này liều thấp nhất của alendronat ảnh hưởng đến sự ngấm khoáng chất (dẫn đến nhuyễn xương) cao gấp 6000 lần liều chống tiêu xương. Tỷ lệ tương ứng với etidronat là một trên một. Những dữ liệu này chứng tỏ rằng alendronate dùng với các liều điều trị không gây nhuyễn xương như etidronat.

Điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh

Loãng xương có đặc điểm là có khối lượng xương thấp dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương, thường xảy ra ở cột sống, vùng khớp háng, và vùng cổ tay. Bệnh xảy ra ở cả nam và nữ nhưng thường gặp nhất là ở phụ nữ sau mãn kinh, khi tốc độ luân chuyển của xương tăng, và tốc độ tiêu xương vượt tốc độ tạo xương, đưa đến kết quả là khối lượng xương giảm dần.

Khi cho phụ nữ sau mãn kinh uống hàng ngày alendronat với các liều khác nhau tạo ra những biến đổi hóa sinh chứng tỏ có sự ức chế tiêu xương tùy thuộc liều, bao gồm giảm Calci niệu và các chất chỉ thị về phân giải collagen xương trong nước tiểu (thí dụ như hydroxyprolin, desoxypyridinolin và N-telopeptid liên kết chéo của collagen týp I). Những thay đổi hóa sinh này trở về trị số cơ sở sau ba tuần ngừng điều trị alendronat mặc dù có sự lưu giữ lâu dài của alendronat trong bộ xương.

Điều trị dài hạn loãng xương với FOSAMAX 10 mg/ngày (tới 5 năm) làm giảm đào thải ở nước tiểu những chất chỉ thị về tiêu xương, deoxypyridinolin và N-telopeptid liên kết chéo của collagen týp I, vào khoảng 50% và 70%, mức này xấp xỉ như ở phụ nữ tiền mãn kinh khỏe mạnh. Sự giảm tốc độ tiêu xương biểu thị bằng những chất chỉ thị này thấy rõ rệt, sớm sau một tháng và đạt đỉnh cao sau 3-6 tháng rồi duy trì như vậy trong suốt quá trình điều trị FOSAMAX. Trong những nghiên cứu điều trị loãng xương dùng FOSAMAX 10 mg/ngày làm giảm các chất chỉ thị về tạo xương, osteocalcin và phosphatase kiềm đặc hiệu cho xương xuống khoảng 50%, và phosphatase kiềm toàn phần trong huyết thanh xuống xấp xỉ 25-30% và đạt đỉnh ngang bằng sau 6 đến 12 tháng. Trong một nghiên cứu điều trị loãng xương kéo dài một năm cho thấy FOSAMAX 70 mg mỗi tuần một lần cũng làm giảm tốc độ luân chuyển xương tương tự như vậy.

Ảnh hưởng trên mật độ khoáng chất của xương

Hiệu quả của FOSAMAX 10 mg dùng ngày một lần cho phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương được chứng minh trong bốn nghiên cứu lâm sàng kéo dài hai hoặc ba năm. Trên các người bệnh uống 10 mg FOSAMAX hàng ngày, mật độ khoáng chất của xương (BMD) của cột sống lưng, cổ xương đùi và máu chuyển trong dữ liệu 3 năm lấy từ hai thử nghiệm lớn nhất được thiết kế tương tự nhau, tăng trung bình lần lượt là 8,82%; 5,90% và 7,81% so với bệnh nhân dùng giả dược.

Trong những nghiên cứu này, sự tăng lên này là đáng kể so với đường cơ bản và giả dược. Tổng mật độ khoáng chất của xương tăng đáng kể trong mỗi nghiên cứu, cho thấy tăng khối lượng xương cột sống và vùng háng không làm ảnh hưởng đến các vị trí xương khác của cơ thể. Người ta cũng chứng minh được là mật độ khoáng chất của xương tăng rõ và sớm ngay sau 3 tháng và kéo dài trong suốt ba năm điều trị. Trong hai năm kéo dài thêm của các nghiên cứu này, uống 10 mg FOSAMAX mỗi ngày, tiếp tục làm tăng mật độ khoáng chất của xương ở cột sống và máu chuyển (tăng thêm từ năm thứ 3 đến năm thứ 5: cột sống lưng 0,94%; máu chuyển 0,88%). Mật độ khoáng chất của xương ở cổ xương đùi, cẳng tay và toàn cơ thể được duy trì. Như vậy là FOSAMAX làm kim hãm sự tiến triển của loãng xương. FOSAMAX có hiệu quả tương tự không kể tuổi tác, chủng tộc, tốc độ luân chuyển cơ sở của xương, chức năng thận và sử dụng cùng với một loạt rộng rãi các thuốc thông thường.

Người ta cũng tiến hành đánh giá ảnh hưởng của việc ngừng điều trị ở bệnh nhân loãng xương sau mãn kinh được điều trị FOSAMAX trong một hoặc hai năm. Sau khi ngừng thuốc, tốc độ luân chuyển của xương trở lại dần về mức trước điều trị và mật độ khoáng chất của xương không tăng nữa mặc dù không thấy tăng mất xương. Những dữ liệu này cho thấy phải liên tục điều trị FOSAMAX hàng ngày để làm tăng dần khối lượng xương.

Một nghiên cứu kéo dài một năm trên phụ nữ mãn kinh cho thấy hiệu quả điều trị của FOSAMAX 10 mg dùng mỗi ngày một lần tương tự như FOSAMAX 70 mg dùng mỗi tuần một lần. Trung bình mật độ khoáng chất của xương đốt sống lưng sau một năm điều trị tăng so với đường cơ bản là 5,1% (4,8; 5,4%; độ tin cậy 95%) ở nhóm dùng mỗi tuần một lần 70 mg và 5,4% (5,0; 5,8%, độ tin cậy 95%) ở nhóm dùng mỗi ngày một lần 10 mg. Mức tăng mật độ khoáng chất của xương ở các vị trí khác ở hai nhóm cũng tương tự nhau. Những dữ liệu này cho phép suy luận rằng uống FOSAMAX 70 mg mỗi tuần một lần cũng làm giảm được tỷ lệ gãy xương tương tự như liệu pháp dùng thuốc hàng ngày (xin xem thêm dưới đây).

Ảnh hưởng trên tỷ lệ gãy xương

Phân tích các dữ liệu gộp chung qua các liều trong 3 năm của hai thử nghiệm lâm sàng lớn trên các phụ nữ loãng xương sau mãn kinh, thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về thống kê và lâm sàng là trong số người bệnh dùng FOSAMAX giảm được 48% nguy cơ bị gãy các xương cột sống (3,2%) so với nhóm dùng giả dược là 6,2%. Hơn nữa trong số người bệnh đã từng bị gãy đốt sống thì bị giảm độ cao ít hơn (5,9 mm so với 23,3 mm) vì nó giảm được cả số lượng cũng như mức độ gãy xương.

Ngoài ra, phân tích các dữ liệu gộp chung qua các liều $\geq 2,5$ mg từ năm nghiên cứu kéo dài trong hai hoặc ba năm bao gồm cả 2 nghiên cứu lớn phát hiện thấy giảm 29% tỷ lệ gãy xương không phải là đốt sống (FOSAMAX - 9%; giả dược - 12,6%).

Thử nghiệm can thiệp gãy xương (The Fracture Intervention Trial: FIT) gồm 2 nghiên cứu có đối chứng giả dược trên phụ nữ sau mãn kinh: nghiên cứu ba năm gồm 2027 người bệnh có ít nhất một lần gãy xương đốt sống (nén đốt sống) và nghiên cứu bốn năm ở 4432 người bệnh có khối lượng xương thấp nhưng không bị gãy cột sống lúc ban đầu, 69% số người bệnh này được chẩn đoán loãng xương dựa vào mật độ khoáng chất của xương ở cổ xương đùi thấp hơn hai lần độ lệch chuẩn so với trị số trung bình của phụ nữ trẻ khỏe mạnh.

Kết quả tổng hợp về số người bệnh loãng xương từ hai nghiên cứu cho thấy các biến cố giảm có ý nghĩa thống kê và trên lâm sàng là: gãy ≥ 1 đốt sống (FOSAMAX 4,7%; giả dược

8,9%; giảm được 48%); gãy ≥ 2 đốt sống (0,3% so với 2,3%; giảm được 88%); gãy có đau ≥ 1 đốt sống (1,5% so với 3,0%; giảm được 50%); gãy xương có đau nói chung (13,2% so với 16,9%; giảm được 24%), và gãy vùng khớp háng (1,1% so với 1,7%; giảm được 40%). Tỷ lệ giảm 18% cho gãy xương cổ tay là không có ý nghĩa thống kê. Trong tất cả người bệnh tham gia vào nghiên cứu can thiệp gãy xương, kể cả số người không bị loãng xương, tỷ lệ giảm biến cố lần lượt như sau: ≥ 1 đốt sống 46%; ≥ 2 đốt sống 84%; đau đốt sống 47%; bất kỳ đau gì 18%; vùng háng 36% và cổ tay 6%.

Nghiên cứu Ba năm cho thấy các biến cố sau giảm đi một cách có ý nghĩa: gãy ≥ 1 xương đốt sống mới (FOSAMAX 7,9% so với giả dược 15,0%; giảm được 47%), gãy ≥ 2 xương đốt sống mới (FOSAMAX 0,5% so với giả dược 4,9%; giảm được 90%), gãy có đau ≥ 1 đốt sống (2,3% so với 5,0%; giảm được 54%), gãy vùng háng (1,1% so với 2,2%; giảm được 51%), và gãy cổ tay (2,2% so với 4,1%; giảm được 48%). Hơn nữa, dùng FOSAMAX giảm được đáng kể nguy cơ phải nhập viện cho quần thể người bệnh có gãy xương đốt sống sẵn trước khi được dùng thuốc (25,0% so với 30,7%).

Nghiên cứu Bốn năm, qua phân tích số phụ nữ loãng xương cho thấy giảm đáng kể các biến cố như gãy có đau ≥ 1 xương đốt sống mới (FOSAMAX 12,9% so với giả dược 16,2%; giảm được 22%) và gãy ≥ 1 xương đốt sống mới (FOSAMAX 2,5% so với giả dược 4,8%; giảm được 48%). Giảm được 29% nguy cơ gãy xương vùng háng (FOSAMAX 1,0% so với giả dược 1,4%), trong nghiên cứu này, con số này chưa có ý nghĩa thống kê. Trên toàn thể người bệnh (kể cả những người không bị loãng xương), giảm được 14% biến cố ≥ 1 ở gãy có đau và giảm được 44% gãy ≥ 1 đốt sống. Biến cố gãy xương cổ tay là tương tự ở nhóm người bệnh loãng xương được điều trị bằng FOSAMAX (3,9%) hay giả dược (3,8%), tỷ lệ gãy xương cổ tay cũng tương tự ở toàn thể người bệnh trong nghiên cứu được điều trị bằng FOSAMAX (3,7%) và giả dược (3,2%).

Nhìn chung, những kết quả này chứng minh hiệu quả chắc chắn của FOSAMAX trong việc làm giảm được tỷ lệ gãy xương, bao gồm gãy ở cột sống và cổ xương đùi là những vị trí gãy xương do loãng xương hay mắc nhiều nhất.

Mô học xương

Mô học xương trong 270 bệnh nhân sau mãn kinh bị loãng xương điều trị FOSAMAX với các liều từ 1 đến 20 mg/ngày trong một, hai hoặc ba năm thì thấy sự ngấm khoáng và cấu trúc bình thường và cả sự giảm tốc độ luân chuyển của xương như dự kiến, so sánh với giả dược. Những dữ liệu này, cùng với mô học xương bình thường và độ chắc của xương tăng được nhận thấy trong điều trị alendronat dài hạn ở chuột cống và khỉ đầu chó, chứng tỏ rằng xương tạo thành trong quá trình điều trị FOSAMAX có chất lượng bình thường.

Phối hợp với liệu pháp thay thế hormone estrogen (HRT)

Tác dụng trên mật độ khoáng chất của xương của việc điều trị FOSAMAX 10 mg mỗi ngày một lần và estrogen liên hợp (0,625 mg/ngày) dùng riêng rẽ hoặc phối hợp được đánh giá trong một nghiên cứu hai năm ở phụ nữ mãn kinh loãng xương đã cắt bỏ tử cung (n=425). Sau hai năm, sự tăng mật độ khoáng chất của xương ở cột sống lưng so với khởi điểm khi phối hợp điều trị cao hơn rõ rệt (8,3%) so với điều trị estrogen hoặc FOSAMAX riêng rẽ (cả hai là 6,0%).

Tác dụng trên mật độ khoáng chất của xương khi FOSAMAX được dùng cùng với các liệu ổn định (ít nhất trong một năm) của liệu pháp hormon thay thế (estrogen $\pm$ progestin) được đánh giá trong một nghiên cứu kéo dài một năm ở phụ nữ loãng xương sau mãn kinh. Việc dùng thêm FOSAMAX 10 mg ngày một lần cùng với liệu pháp hormon thay thế, sau một năm, làm tăng mật độ khoáng chất của xương cột sống lưng cao hơn rõ rệt (3,7%) so với liệu pháp hormone thay thế riêng rẽ (1,1%).

Trong những nghiên cứu này, thấy tăng rõ rệt hoặc chiều hướng thuận lợi về mật độ khoáng chất của xương trong điều trị phối hợp so với liệu pháp hormon thay thế riêng rẽ ở toàn bộ vùng háng, cổ xương đùi và mấu chuyển. Không thấy có tác dụng rõ rệt trên mật độ khoáng chất của xương của toàn cơ thể.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Liên quan đến một liều tiêm tĩnh mạch, sinh khả dụng đường uống của alendronat ở phụ nữ là 0,64% với các liều khoảng từ 5 đến 70 mg dùng sau khi nhịn ăn qua đêm và hai giờ trước 1 bữa ăn sáng chuẩn. Sinh khả dụng đường uống ở nam giới (0,6%) tương tự như của nữ. Sinh khả dụng giảm tương tự (khoảng 40%) bất kể là alendronat được uống một giờ hoặc nửa giờ trước một bữa ăn sáng chuẩn. Trong những nghiên cứu về loãng xương, FOSAMAX có hiệu lực khi uống ít nhất 30 phút trước bữa (ăn hoặc uống) đầu tiên trong ngày.

Sinh khả dụng thay đổi không đáng kể cho dù alendronat được uống cùng hoặc trong vòng hai giờ sau một bữa ăn sáng chuẩn. Uống alendronat cùng với cà phê hoặc nước cam làm giảm sinh khả dụng khoảng 60%.

Phân bố

Nghiên cứu trên chuột cống cho thấy alendronat phân bố nhất thời ở các mô mềm sau khi tiêm tĩnh mạch 1mg/ kg nhưng sau đó nhanh chóng được phân bố lại vào xương hoặc đào thải ra nước tiểu. Thể tích phân bố ở trạng thái vững bền trung bình, ngoại trừ xương, tối thiểu là 28 lít ở người. Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống các liều điều trị thường quá thấp để định lượng phát hiện (dưới 5 nanogram/mL). Gắn với protein huyết tương của người khoảng 78%.

Chuyển hóa

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

Đào thải

Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất [^{14}C]alendronat khoảng 50% độ phóng xạ đào thải ra nước tiểu trong vòng 72 giờ, nhưng ít hoặc không có phóng xạ ở phân. Sau một liều tiêm tĩnh mạch 10 mg, độ thanh thải ở thận của alendronat là 71 mL/phút và độ thanh thải toàn thân không vượt quá 200 mL/phút. Nồng độ trong huyết tương tụt xuống hơn 95% trong vòng 6 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch. Thời gian đào thải hoàn toàn ở người ước tính hơn 10 năm, phản ánh sự giải phóng của alendronat từ bộ xương. Alendronat không bị bài tiết qua hệ vận chuyển acid-bazơ của thận ở chuột, vì vậy không thấy có sự tương tác với sự bài tiết của các thuốc khác qua hệ thống này trên người.

Đặc tính trên người bệnh:

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy thuốc không lắng đọng ở xương, mà được bài xuất nhanh chóng vào nước tiểu. Không thấy bằng chứng có sự bão hòa thu nhận ở xương sau khi tiêm tĩnh mạch nhiều liều, lũy tích tới 35 mg/kg trên động vật. Mặc dù không có thông tin lâm sàng, nhưng có lẽ giống như ở động vật, sự đào thải alendronat qua thận sẽ bị giảm ở bệnh nhân suy chức năng thận. Vì vậy, có thể là ở bệnh nhân suy thận, có sự tích lũy alendronat hơi cao trong xương (xin xem phần Liều lượng và Cách dùng).

QUÁ LIỀU

Không có thông tin đặc biệt về điều trị quá liều FOSAMAX. Uống quá liều có thể gây giảm calci 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 alendonat. Do nguy cơ kích ứng thực quản, không được gây nôn và người bệnh cần ở tư thế hoàn toàn thẳng đứng.

DẠNG TRÌNH BÀY

Mỗi viên nén FOSAMAX 70 mg chứa 91,37 mg muối alendronat mono natri trihydrat, tương đương với 70 mg dạng gốc acid tự do. Mỗi hộp chứa 1 vỉ, gồm 2 viên nén.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C (86°F).

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SỸ. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG THUỐC, NGAY CẢ KHI BẠN VỪA DÙNG THUỐC NÀY TRƯỚC ĐÓ. MỘT SỐ THÔNG TIN TRONG BẢN HƯỚNG DẪN TRƯỚC ĐÂY CÓ THỂ ĐÃ ĐƯỢC THAY ĐỔI. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ.

LƯU Ý RẰNG THUỐC NÀY ĐƯỢC BÁC SỸ CHỈ ĐỊNH CHO BẠN MÀ THÔI. KHÔNG TỰ Ý ĐƯA THUỐC NÀY CHO NGƯỜI KHÁC DÙNG. ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

Sản xuất tại Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.

Via Emilia 21, 27100 Pavia

Italy (Ý)

Đóng gói tại Merck Sharp & Dohme Pharma Tbk.

Jl. Raya Pandaan Km. 48 Pandaan, Pasuruan, Jawa Timur, Indonesia


TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng