



Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

r-Fos

(Viên nén bao phim Risedronate sodium 35mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Risedronate sodium.....35 mg

Tá dược: Lactose khan, cellulose vi tinh thể, crospovidon, magnesi stearate, Instacoat universal (Light Orange ICG-U-10354), nước tinh khiết*.

**Bay hơi trong quá trình sản xuất, không có mặt trong thành phần cuối.*

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu da cam, hai mặt lõm, dập chữ “CL 92” ở một mặt, mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh nhằm giảm nguy cơ gãy xương đốt sống. Điều trị sự hình thành loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh nhằm giảm nguy cơ gãy xương hông (Xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Điều trị loãng xương ở nam giới có nguy cơ gãy xương cao (Xem phần *Đặc tính dược lực học*).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng: Liều khuyến cáo ở người lớn là 35mg 1 lần 1 tuần, sử dụng đường uống. Thuốc nên được uống vào cùng một ngày ở mỗi tuần.

Hấp thu risedronate bị ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó để đảm bảo hấp thu tối đa, bệnh nhân nên uống risedronate 35mg vào trước bữa sáng, ít nhất 30 phút trước khi ăn sáng, uống thuốc khác hoặc sử dụng đồ uống (trừ nước lọc).

Bệnh nhân nên lưu ý nếu quên thuốc, nên uống vào ngày hôm sau khi nhớ ra. Sau đó nên tiếp tục uống mỗi tuần một viên vào ngày đã chọn. Không được uống 2 viên trong 1 ngày.

Nuốt cả viên thuốc, không được ngậm hay nhai, ở tư thế đứng thẳng với một ly nước lọc ($\geq 120\text{ml}$). Không được nằm trong vòng 30 phút sau khi uống thuốc (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bổ sung calci và vitamin D nếu chế độ ăn không đầy đủ.

Thời gian điều trị tối ưu cho bisphosphonate ở bệnh loãng xương chưa được thiết lập. Nhu cầu tiếp tục điều trị nên được đánh giá định kỳ dựa trên cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của risedronate ở mỗi cá nhân, đặc biệt sau 5 năm sử dụng trở lên.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Không cần thiết hiệu chỉnh liều vì phân bố, chuyển hóa, thải trừ của thuốc ở người cao tuổi (> 60 tuổi) tương tự so với người trẻ. Tương tự ở những người từ 75 tuổi trở lên.

Suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình. Risedronate chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải nhỏ hơn 30 ml/phút) (Xem phần *Chống chỉ định, Đặc tính dược động học*).

Trẻ em: Risedronate không được khuyến cáo ở trẻ nhỏ hơn 18 tuổi do không đủ dữ liệu về hiệu quả và an toàn (Xem phần *Đặc tính dược lực học*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với risedronate hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Hạ calci huyết (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải $< 30 \text{ ml/phút}$)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Đồ ăn, đồ uống (ngoại trừ nước lọc) và các thuốc khác có chứa ion kim loại (như calci, maggesi, sắt và nhôm) đều ảnh hưởng đến hấp thu của biphosphonat và không nên uống cùng thời điểm với risedronate (Xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Để đạt được hiệu quả điều trị, cần tuân thủ nghiêm ngặt những khuyến cáo khi sử dụng thuốc (Xem phần *Liều lượng và cách dùng*).

Hiệu quả của biphosphonat trong điều trị đối với bệnh loãng xương có liên quan đến mật độ xương thấp (BMD T-score ở cột sống hông hoặc thắt lưng $< -2,5$ SD) và/hoặc tần suất gãy xương.

Người cao tuổi hoặc những người có các yếu tố nguy cơ với gãy xương đơn thuần không nên bắt đầu điều trị loãng xương bằng biphosphonat.

Bằng chứng về hiệu quả trên người già (trên 80 tuổi) của biphosphonate bao gồm risedronate còn hạn chế (Xem phần *Đặc tính dược động học*).

Biphosphonat có liên quan tới các rối loạn như viêm thực quản, viêm dạ dày, loét thực quản và loét dạ dày-tá tràng. Do đó, cần thận trọng với:

- Bệnh nhân có tiền sử rối loạn thực quản như hẹp thực quản hoặc chứng thắt thực quản sẽ làm chậm hoặc khó đưa thức ăn qua thực quản.
- Bệnh nhân không thể giữ tư thế thẳng đứng trong ít nhất 30 phút sau khi uống thuốc.
- Bệnh nhân có vấn đề về hoạt động của đường tiêu hóa trên (bao gồm bệnh thực quản Barrett).

Bác sĩ nên nhấn mạnh với bệnh nhân phải chú ý tuân thủ hướng dẫn sử dụng thuốc và phải cảnh giác nếu xuất hiện bất kỳ dấu hiệu hay triệu chứng có thể do các rối loạn gây ra. Bệnh nhân cần được hướng dẫn về việc tìm kiếm sự chăm sóc y tế kịp thời nếu xuất hiện các triệu chứng kích thích thực quản như khó nuốt, đau khi nuốt, đau sau xương ức, ợ nóng mới xuất hiện/ tiến triển.

Chứng hạ calci huyết và các rối loạn về chuyển hóa xương và chất khoáng (ví dụ rối loạn chức năng tuyến cận giáp, thiếu vitamin D) nên được điều trị triệt để trước khi bắt đầu điều trị với risedronate.

Hoại tử xương hàm thường có liên quan tới phẫu thuật răng và/hoặc nhiễm khuẩn tại chỗ (bao gồm viêm tủy lợi) được báo cáo ở những bệnh nhân ung thư đang được điều trị với phác đồ chủ yếu là biphosphonate tiêm tĩnh mạch. Nhiều bệnh nhân trong số này đã từng được hóa trị liệu và sử dụng corticoid. Hoại tử xương hàm cũng được báo cáo ở bệnh nhân uống biphosphonate.

Kiểm tra nha khoa với dự phòng nha khoa thích hợp nên được xem xét trước khi điều trị bằng biphosphonat ở bệnh nhân có đồng thời các yếu tố nguy cơ (ví dụ như ung thư, hóa trị, xạ trị, sử dụng corticoid, vệ sinh miệng kém).

Trong khi điều trị với biphosphonate, bệnh nhân cần tránh các thủ thuật nha khoa xâm lấn nếu có thể. Đối với bệnh nhân hoại tử xương hàm khi dùng biphosphonate, phẫu thuật nha khoa có thể làm trầm trọng thêm tình trạng này. Đối với bệnh nhân cần thực hiện thủ thuật nha khoa, ngừng điều trị biphosphonate có thể giảm nguy cơ hoại tử xương hàm.

Việc ngưng sử dụng thuốc cần được bác sĩ xem xét dựa trên đánh giá lợi ích/nguy cơ của từng bệnh nhân.

Gãy xương đùi không điển hình

Gãy xương đùi và máu chuyển không điển hình được báo cáo trên bệnh nhân sử dụng biphosphonate, chủ yếu ở những bệnh nhân điều trị loãng xương lâu dài. Những vết gãy ngang, ngắn có thể xảy ra ở bất cứ vị trí nào dọc theo xương đùi từ máu chuyển nhỏ hơn đến trên lõi củ. Gãy xương xảy ra sau khi không chấn thương hoặc chấn thương nhẹ ở bệnh nhân đau đùi hoặc đau háng, thường liên quan đến chứng gãy xương do áp lực vài tuần đến vài tháng trước khi bị gãy xương hoàn toàn. Gãy xương thường đối xứng, do đó bệnh nhân gãy xương đùi đang điều trị biphosphonate nên đánh giá về các triệu chứng và dấu hiệu gãy xương ở chi bên đối diện. Việc nhận biết và điều trị chi đối diện được báo cáo vẫn còn kém. Ngưng điều trị biphosphonate ở bệnh nhân nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình nên được xem xét dựa trên đánh giá nguy cơ/lợi ích của từng bệnh nhân.

Trong thời gian điều trị với biphosphonate, bệnh nhân cần được tư vấn về báo cáo về tình trạng đau đùi, đau hông hoặc đau háng và bất kỳ bệnh nhân có các triệu chứng như vậy phải được đánh

giả tình trạng gãy xương đùi.

Hoại tử xương cơ quan thính giác ngoài đã được báo cáo với bisphosphonate, chủ yếu liên quan đến điều trị lâu dài. Các yếu tố nguy cơ có thể bao gồm sử dụng steroid, hóa trị liệu và/hoặc các yếu tố nguy cơ tại chỗ như nhiễm khuẩn hoặc chấn thương. Khả năng hoại tử xương trên tai ngoài nên được xem xét ở những bệnh nhân sử dụng bisphosphonate có triệu chứng ở tai bao gồm nhiễm khuẩn tai mạn tính.

Trong thành phần thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân gặp phải các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, không dung nạp lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai: Chưa đủ dữ liệu về sử dụng risedronate ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên sinh sản. Nguy cơ trên người chưa được biết đến. Tuy vậy risedronate không nên sử dụng ở phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú: Nghiên cứu trên động vật chỉ ra rằng một lượng nhỏ risedronate có mặt trong sữa mẹ.

Risedronate không nên sử dụng ở phụ nữ cho con bú.

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

Không có ảnh hưởng của risedronate đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Không có nghiên cứu tương tác chính thức được thực hiện, tuy nhiên không có tương tác liên quan trên lâm sàng với các thuốc khác được tìm thấy trong các thử nghiệm lâm sàng.

Trong các nghiên cứu pha III trên risedronate sodium ở bệnh loãng xương với liều dùng hàng ngày, sử dụng acid acetyl salicylic hoặc các NSAID đã được báo cáo lần lượt ở 33% và 45% bệnh nhân. Trong nghiên cứu pha III mỗi tuần một lần ở phụ nữ mãn kinh, sử dụng acid acetyl salicylic hoặc các NSAID được báo cáo lần lượt ở 57% và 40% bệnh nhân. Trong số những người sử dụng acid acetyl salicylic hoặc NSAID thường xuyên (3 ngày trở lên mỗi tuần), tỉ lệ mắc tác dụng không mong muốn đường tiêu hóa trên bệnh nhân điều trị bằng risedronate sodium tương tự ở bệnh nhân đối chứng.

Risedronate sodium có thể dùng cùng với liệu pháp bổ sung estrogen (chỉ đối với nữ).

Sử dụng đồng thời với thuốc có chứa cation kim loại (ví dụ: calci, maggesi, sắt, nhôm) sẽ cản trở hấp thu risedronate sodium (Xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Risedronate sodium không được chuyển hóa một cách có hệ thống, không cảm ứng enzyme cytochrom P450 và liên kết kém với protein.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Risedronate được nghiên cứu lâm sàng pha III trên hơn 15000 bệnh nhân. Phần lớn các tác dụng không mong muốn được quan sát lâm sàng ở mức độ nhẹ và trung bình và thường không yêu cầu phác đồ điều trị.

Tác dụng không mong muốn dưới đây được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng pha III trên phụ nữ sau mãn kinh bị loãng xương được điều trị đến 36 tháng với risedronate 5 mg/ngày (n = 5020) và giả dược (placebo) (n = 5048) và được xem là có thể hoặc có khả năng liên quan đến risedronate được trình bày theo quy ước sau (tỉ lệ mắc so với giả dược được hiển thị trong ngoặc):

Rất hay gặp ($\geq 1/10$); Hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10000$); Chưa rõ (không thể ước tính được tần suất từ các dữ liệu có sẵn).

Rối loạn thần kinh	
Hay gặp	Đau đầu (1,8% và 1,4%).
Rối loạn thị lực	
Ít gặp	Viêm mống mắt*.

Rối loạn tai và tiền đình	
Rất hiếm	Hoại tử xương ống tai ngoài (tác dụng không mong muốn của nhóm bisphosphonate).
Rối loạn tiêu hóa	
Hay gặp	Táo bón (5,0% và 4,8%), khó tiêu (4,5% và 4,1%), buồn nôn (4,3% và 4,0%), đau bụng (3,5% và 3,3%), tiêu chảy (3,0% và 2,7%).
Ít gặp	Viêm dạ dày (0,9% và 0,7%), viêm thực quản (0,9% và 0,9%), chứng khó nuốt (0,4% và 0,2%), viêm tá tràng (0,2% và 0,1%), loét thực quản (0,2% và 0,2%).
Hiếm gặp	Viêm lưỡi (< 0,1% và 0,1%), hẹp thực quản (< 0,1% và 0,0%).
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	
Hay gặp	Đau cơ xương khớp (2,1% và 1,9%).
Xét nghiệm	
Hiếm gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường*.

*Không liên quan tới nghiên cứu pha III ở bệnh nhân loãng xương, thường dựa vào các nghiên cứu phát hiện thay đổi/phòng thí nghiệm/phản ứng bất lợi ở những thử nghiệm lâm sàng trước đó.

Trong 1 năm, thí nghiệm mù đôi đa trung tâm được thực hiện nhằm so sánh giữa risedronate liều 5 mg/ngày (n = 480) và 35 mg/tuần (n = 485) ở phụ nữ tiền mãn kinh bị loãng xương, dữ liệu tổng thể về an toàn và dung nạp là tương tự nhau. Các phản ứng bất lợi bổ sung dưới đây được xem xét có thể hoặc có khả năng liên quan đến việc sử dụng thuốc đã được báo cáo (tỉ lệ mắc ở nhóm sử dụng liều 35 mg cao hơn nhóm 5 mg): rối loạn tiêu hóa (1,6% và 1,0%) và đau (1,2% và 0,8%).

Trong nghiên cứu 2 năm trên bệnh nhân nam loãng xương, dữ liệu tổng thể về an toàn và dung nạp là tương tự nhau giữa nhóm sử dụng thuốc và nhóm placebo. Các phản ứng bất lợi quan sát được phù hợp với những nghiên cứu trước đó trên phụ nữ.

Những tác dụng không mong muốn được báo cáo dưới đây:

Rối loạn thị giác	
Chưa rõ	Viêm mống mắt, viêm màng bồ đào.
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	
Hiếm gặp	Gãy xương đùi và máu chuyển không điển hình (tác dụng không mong muốn chung của bisphosphonate).
Chưa rõ	Hoại tử xương hàm.
Rối loạn da và mô dưới da	
Chưa rõ	Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch, phát ban tổng quát, nổi mề đay, bọng nước, viêm mạch máu quá mẫn, một số nặng hơn bao gồm hội chứng Steven Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.
Chưa rõ	Rụng tóc.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Chưa rõ	Sốc phản vệ.
Rối loạn gan mật	
Chưa rõ	Rối loạn gan nghiêm trọng. Trong hầu hết các báo cáo, bệnh nhân phải sử dụng đồng thời một thuốc khác để điều trị rối loạn trên gan

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có dữ liệu có sẵn về điều trị quá liều risedronate.

Sau khi uống quá liều có thể dẫn đến giảm calci huyết thanh ở một số bệnh nhân. Ngoài ra một số bệnh nhân còn có dấu hiệu và triệu chứng hạ calci huyết.

Xử trí: Nên uống sữa hoặc antacid có chứa maggesi, calci, nhôm có thể liên kết với risedronate và làm giảm hấp thu của thuốc. Trong trường hợp quá liều, nên rửa dạ dày bệnh nhân để loại bỏ thuốc chưa được hấp thu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Phân nhóm tác dụng dược lý: Biphosphonate. Mã ATC: M05BA07.

Risedronate là một pyridinyl biphosphonate, liên kết với nhóm hydroxyapatite trong xương và tác động như một tác nhân chống hủy xương. Quá trình hủy xương giảm khi kích hoạt các tế bào tạo xương và ngăn ngừa giảm mật độ khoáng của xương. Các nghiên cứu tiền lâm sàng chứng minh risedronate có tác dụng mạnh trên các tế bào hủy xương và quá trình ăn mòn xương, và liều sử dụng tăng phụ thuộc vào khối lượng xương và độ chắc của xương. Tác dụng của risedronate được đánh giá thông qua các dấu ấn sinh hóa học nhận biết và đo lường mức độ hủy xương trong các nghiên cứu lâm sàng về dược lực học. Ở nghiên cứu trên phụ nữ sau mãn kinh, có sự giảm số lượng marker sinh học trong vòng 1 tháng và đạt mức tối đa sau 3-6 tháng. Việc giảm số lượng dấu ấn sinh hóa học chu chuyển xương tương tự khi sử dụng risedronate 35mg và 5mg mỗi ngày trong 12 tháng.

Nghiên cứu ở bệnh nhân nam loãng xương, số lượng chất đánh dấu sinh hóa học suy giảm được quan sát thấy trong 3 tháng đầu và tiếp tục giảm trong 24 tháng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Hấp thu thuốc sau khi uống tương đối nhanh ($t_{max} \sim 1$ giờ) và không phụ thuộc vào liều trong phạm vi nghiên cứu (liều đơn độc 2,5-30 ng, liều kết hợp 2,5-5 mg/ngày hoặc tối đa 50 mg/tuần). Sinh khả dụng đường uống trung bình là 0,63% và giảm khi bệnh nhân uống thuốc trong khi ăn. Sinh khả dụng là đương đương ở nam và nữ.

Phân bố: Thể tích phân bố là 6,3 l/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là 24%.

Chuyển hóa: Chưa có bằng chứng về chuyển hóa risedronate.

Thải trừ: Gần như một nửa liều hấp thu được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, và 85% liều tiêm tĩnh mạch tái hấp thu từ nước tiểu sau 28 ngày. Độ thanh thải tại thận trung bình là 105 ml/phút và độ thanh thải toàn phần là 122 ml/phút, số liệu thực tế có thể khác vì thuốc được hấp phụ một phần ở xương. Độ thanh thải tại thận không phụ thuộc vào nồng độ, và có mối liên quan tuyến tính giữa độ thanh thải tại thận và thanh thải creatinin. Thuốc không hấp thu được thải trừ dưới dạng không thay đổi trong phân. Dữ liệu về nồng độ-thời gian sau khi uống cho thấy thải trừ pha 3 có thời gian bán thải là 480 giờ.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Không cần hiệu chỉnh liều.

Người sử dụng acid acetylsalicylic/NSAID: Ở bệnh nhân sử dụng thường xuyên acid acetylsalicylic hay NSAID (3 ngày hoặc hơn mỗi tuần), tỷ lệ tăng các phản ứng bất lợi ở đường tiêu hóa trên ở bệnh nhân sử dụng risedronate là tương đương so với nhóm bệnh nhân đối chứng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 4 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD.

Địa chỉ: Block N-2, Village Theda, Post Office Lodhimajra, Tehsil Baddi, Distt. Solan, Himachal Pradesh – 174101, India (Ấn Độ).