

2857/82

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT  
Liên đầu:...../...../.....

MSD

**70 mg/5600 IU**

**FOSAMAX PLUS™**

Alendronic acid 70 mg/colecalciferol 5600 đơn vị quốc tế (IU) Hộp 1 vỉ x 4 viên

**THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

**FOSAMAX PLUS™**

**70 mg/5600 IU**





Alendronic acid 70 mg/colecalciferol 5600 đơn vị quốc tế (IU)  
*Liều phâp chống loãng xương tuần một lần*

đơn vị quốc tế (IU)

0000000000



**SHARP & DOHME (ASIA) LTD.**  
**VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI HÀ NỘI**

<b>WEEK 1</b> <b>FOSAMAX PLUS™</b> <b>70mg/5600IU</b> ALENDRONIC ACID 70 mg (AS SODIUM SALT) COLECALCIFEROL 5600IU <b>ONCE WEEKLY</b> 	<b>WEEK 2</b> <b>FOSAMAX PLUS™</b> <b>70mg/5600IU</b> ALENDRONIC ACID 70 mg (AS SODIUM SALT) COLECALCIFEROL 5600IU <b>ONCE WEEKLY</b> 
<b>WEEK 3</b> <b>FOSAMAX PLUS™</b> <b>70mg/5600IU</b> ALENDRONIC ACID 70 mg (AS SODIUM SALT) COLECALCIFEROL 5600IU <b>ONCE WEEKLY</b> 	<b>WEEK 4</b> <b>FOSAMAX PLUS™</b> <b>70mg/5600IU</b> ALENDRONIC ACID 70 mg (AS SODIUM SALT) COLECALCIFEROL 5600IU <b>ONCE WEEKLY</b> 

Manufactured by Frosst Iberica, S.A. Spain

LOT: [REDACTED]  
EXP: [REDACTED]

**FSXXXXXX**  
**FOSAMAX PLUS™**  
**70 mg 5600IU 4's** (without wallet)  
**VIETNAM**  
■ Process Black C



Rx THUỐC KÊ ĐƠN

Tracer Number(s): 0217A-VNM-2011-003842



### THÔNG TIN SẢN PHẨM

Viên nén  
**FOSAMAX PLUS™ 70/5600**  
(alendronate sodium 70 mg/colecalciferol 5600 IU)

### NHÓM THUỐC

FOSAMAX PLUS chứa alendronate sodium và colecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>).

#### *Alendronate Sodium*

Alendronate sodium là một bisphosphonate tác dụng như một chất ức chế mạnh và ức chế đặc hiệu sự tiêu xương qua trung gian hủy cốt bào. Bisphosphonate là những chất tổng hợp tương tự pyrophosphate được liên kết với hydroxyapatite có trong xương.

#### *Colecalciferol*

Colecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) là một secosterol, là tiền chất tự nhiên của hoóc môn calcitriol điều hòa canxi (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>).

### THÀNH PHẦN

#### **Hoạt chất:**

Mỗi viên nén FOSAMAX PLUS 70 mg/5600 IU chứa 91,37 mg alendronate sodium trihydrate, tương đương với 70 mg alendronic acid và chứa 140 mcg colecalciferol tương đương 5600 đơn vị vitamin D<sub>3</sub>.

#### **Tá dược:**

Microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, medium chain triglyceride, gelatin, croscarmellose sodium, sucrose, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, butylated hydroxytoluene, modified food starch, sodium aluminum silicate.

### CHỈ ĐỊNH

FOSAMAX PLUS được chỉ định trong:

- Điều trị loãng xương ở phụ nữ loãng xương sau mãn kinh để phòng ngừa gãy xương, bao gồm gãy xương hông và xương sống (gãy xương nền cột sống) và để giúp đảm bảo đủ vitamin D.
- Điều trị loãng xương ở nam giới để phòng ngừa gãy xương và để giúp đảm bảo đủ vitamin D.

### 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 alendronate (**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 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.

Người bệnh cần bổ sung canxi và/hoặc vitamin D nếu lượng bổ sung chế độ ăn không đủ (**xem phần Thận trọng**). Thầy 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.

### 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

#### *Alendronate Sodium*

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

Đã có báo cáo về những tác dụng ngoại ý 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 alendronate. 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 PLUS 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 nếu người bệnh đi nằm sau khi uống FOSAMAX PLUS và/hoặc không uống thuốc với một cốc nước đầy và/hoặc vẫn tiếp tục dùng FOSAMAX PLUS 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 (xem

phần Liều lượng và cách dùng). Bệnh nhân nên được báo trước rằng nếu không tuân theo các hướng dẫn này thì có thể sẽ tăng nguy cơ gặp vấn đề về thực quản.

Mặc dù không thấy tăng nguy cơ trong những thử nghiệm lâm sàng mở rộng với alendronate, đã có một vài báo cáo hiếm gặp (sau khi đưa thuốc ra thị trường) về loét dạ dày và tá tràng, một vài trường hợp nặng có biến chứng.

Vi alendronate có thể có những tác dụng kích ứng niêm mạc đường tiêu hóa trên và có khả 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 PLUS.

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 PLUS 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 khả năng gây loét vùng hầu họng. Người bệnh cần được hướng dẫn đặc biệt lưu ý không được uống FOSAMAX PLUS 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 PLUS 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 (osteonecrosis of the jaw- ONJ), thường liên quan đến nhổ răng và/hoặc nhiễm khuẩn tại chỗ (kể cả viêm xương tủy) lâu khỏi, khi dùng bisphosphonate 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 bisphosphonate là ở bệnh nhân ung thư điều trị bằng bisphosphonate 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 cần nhắc ngừng sử dụng bisphosphonate 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 bisphosphonate dựa trên kết quả đánh giá nguy cơ/ lợi ích cho từng người bệnh cụ thể.

Người bệnh dùng bisphosphonate 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 bisphosphonate khác.

Đã có một số báo cáo về gãy xương do lực tác động nhẹ dưới mấu chuyển và đầu trên xương đùi ở một số ít người bệnh sử dụng bisphosphonate lâu dài (thường là trên 3 năm). Một số trong đó là gãy xương do lực đè (một số ca được ghi nhận là dạng gãy xương không hoàn toàn) mà không có chấn thương rõ ràng. 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 hoàn toàn. Khoảng một phần ba các trường hợp gãy xương này xảy ra ở cả hai bên, vì vậy nên thăm khám xương đùi bên đối diện ở các bệnh nhân bị nứt thân xương đùi. Nứt xương với các đặc điểm lâm sàng tương tự cũng xảy ra trên những người bệnh không được điều trị bằng các thuốc bisphosphonate. 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 hoặc kém hấp thu vitamin D, sử dụng corticoid, đã bị nứt xương trước đó, thoái hóa khớp hoặc gãy xương chi dưới, vận động nhiều hơn hay quá mức, bệnh đái tháo đường, nghiện rượu mạn tính) và phải được chăm sóc về chuyên khoa chấn thương một cách thích đáng. Việc tạm dừng sử dụng bisphosphonate 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 PLUS, 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 nên dùng FOSAMAX PLUS cho người bệnh có độ thanh thải creatinin < 35 mL/phút (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Cần cân nhắc các nguyên nhân gây loãng xương khác ngoài thiếu hụt estrogen, tuổi cao và sử dụng glucocorticoid.

Phải điều chỉnh hiện tượng hạ canxi-huyết trước khi bắt đầu dùng FOSAMAX PLUS (xem phần Chống chỉ định). Cũng cần điều trị tích cực những rối loạn khác tác động tới chuyển hóa chất khoáng (như thiếu hụt vitamin D). Với người bệnh có các rối loạn này, cần theo dõi nồng độ canxi trong huyết thanh và các triệu chứng hạ canxi-huyết trong quá trình điều trị với FOSAMAX PLUS.

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

#### *Colecalciferol*

Vitamin D<sub>3</sub> có thể làm gia tăng mức độ tăng canxi-huyết và/hoặc tăng canxi-niệu 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 D<sub>3</sub>.

#### **KHI MANG THAI**

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

### KHI CHO CON BÚ

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

### 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

#### *Alendronate Sodium*

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 alendronate. 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<sup>®</sup> (alendronate sodium) 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 alendronate.

Không có các nghiên cứu khảo sát tương tác thuốc đặc biệt. 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 alendronate.

#### *Colecalciferol*

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



## TÁC DỤNG NGOẠI Ý

### FOSAMAX

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 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  $\geq 1\%$  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  $\geq 1\%$  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 thu 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  $\geq 1\%$  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 (vọp 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 khác ở cả nam và nữ giới*

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

Trong một nghiên cứu kéo dài một năm ở cả nam và nữ giới (n=335; độ tuổi trung bình: 50) thuộc tính an toàn nói chung và độ dung nạp của FOSAMAX 70mg, mỗi tuần uống một lần là tương đương với giả dược và không có sự khác biệt giữa nam và nữ giới.

Trong hai nghiên cứu lâm sàng kéo dài một năm trên nam và nữ giới (n=477) sử dụng glucocorticoids, có hai báo cáo đi ngoài phân đen trên người bệnh sử dụng FOSAMAX 10mg, mỗi ngày uống một viên.

*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.

**FOSAMAX PLUS**

Với phụ nữ loãng xương sau mãn kinh (n=682) và nam giới (n=35), nghiên cứu mù kép, đa quốc gia kéo dài trong 15 tuần, thấy tính an toàn của FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) cũng tương tự FOSAMAX 70 mg một lần mỗi tuần. Trong một nghiên cứu mù kép kéo dài trong 24 tuần ở nữ giới (n=619) và nam giới (n=33), tính an toàn của FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) dùng kèm thêm với 2800 IU vitamin D3 thành tổng liều 5600 IU, cũng tương đương như khi dùng FOSAMAX 70 mg/ 2800 IU, tuần 1 lần.

*Kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường*

Những phản ứng bất lợi sau đây đã gặp với alendronate sau khi đưa ra thị trường:

*Toàn thân:* Các phản ứng quá mẫn cảm bao gồm mày đay, hiếm gặp phù mạch. Cũng như với các bisphosphonate khác, đối với alendronate có gặp những triệu chứng thoáng qua như đáp ứng ở pha cấp tính (đau cơ, khó ở, suy nhược và hiếm gặp sốt), điển hình liên quan đến khi bắt đầu điều trị. Hiếm gặp hạ canxi-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 hàm khu trú, thường liên quan đến

nhỏ 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 NẾU GẶP BẤT KỲ TRIỆU CHỨNG NÀO KÉ TRÊN HOẶC CÁC BẤT THƯỜNG KHÁC.**

#### ***Xét nghiệm cận lâm sàng***

Trong các nghiên cứu lâm sàng, hạ canxi và phosphate huyết thanh nhẹ thoáng 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 canxi huyết thanh xuống <8,0 mg/dL (2,0 mM) và phosphate huyết thanh xuống  $\leq 2,0$  mg P/dL (0,65 mM) đều tương tự ở cả hai nhóm điều trị.

#### **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 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)

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

##### ***Đặc tính dược lực học***

###### *Natri Alendronate*

Alendronate là một bisphosphatnate 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 alendronate, xương bình thường được tạo thành và gắn alendronate 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 alendronate với etidronate đã được nghiên cứu so sánh trên chuột cống non đang lớn. Liều

thấp nhất của alendronate 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 etidronate mới chỉ là 1:1. Các dữ liệu này cho thấy, không như với etidronate, nếu dùng với liều điều trị, thì alendronate rất khó gây nhuyễn xương.

#### *Colecalciferol*

Vitamin D<sub>3</sub> được tạo ra ở da do chuyển hóa quang hóa từ 7-dehydrocholesterol sang tiền vitamin D<sub>3</sub> bằng ánh sáng cực tím. Tiếp đó là quá trình đồng phân hóa không enzym tạo thành vitamin D<sub>3</sub>. Khi phơi nắng không đủ, thì vitamin D<sub>3</sub> sẽ là chất dinh dưỡng thiết yếu. Vitamin D<sub>3</sub> ở da và vitamin D<sub>3</sub> từ nguồn dinh dưỡng (hấp thu vào dưỡng trấp) sẽ chuyển hóa thành 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> ở gan. Việc chuyển đổi thành hormone 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) có hoạt tính huy động canxi ở thận được kích thích bởi cả hormone cận giáp và sự hạ phosphat-huyết. Tác dụng chính của 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> 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 alendronate 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, deoxypyridinoline, N-telopeptid liên kết chéo thuộc tít I collagen). Những sự thay đổi về sinh hóa này sẽ trở lại giá trị ban đầu khoảng 3 tuần sau khi ngừng alendronate, cho dù alendronate 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, deoxypyridinoline và các N-telopeptid liên kết chéo tít 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 (alendronate 70 mg/vitamin D<sub>3</sub> 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 (alendronate 70 mg/vitamin D<sub>3</sub> 2800 IU) (n=350 nữ, 10 nam) hoặc dùng FOSAMAX (alendronate) 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  $\geq 15$  ng/mL (37,5 nmol/L) cao hơn đáng kể khi dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) so với khi chỉ dùng alendronate (89% so với 68%). Tỷ lệ % người bệnh có nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết thanh  $\geq 9$  ng/mL (22,5 nmol/L) cao hơn đáng kể khi dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) so với khi chỉ dùng alendronate (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 (alendronate 70 mg/ vitamin D<sub>3</sub> 2800 IU) cùng với bổ sung thêm 2800 IU vitamin D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> 2800 IU (n=305 phụ nữ, 21 nam giới) được cho dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) và bệnh nhân trong nhóm vitamin D<sub>3</sub> 5600 IU (n=314 phụ nữ, 12 nam giới) được cho dùng FOSAMAX PLUS (70 mg/2800 IU) và thêm 2800 vitamin D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> (27,9 ng/ml [70 nmol/l]) so với nhóm dùng 2800 IU vitamin D<sub>3</sub> (25,6 ng/ml [64 nmol/l]). Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết thanh  $\geq 15$  ng/mL (37,5 nmol/L) cao hơn ở nhóm dùng 5600 IU vitamin D<sub>3</sub> so với nhóm dùng 2800 IU vitamin D<sub>3</sub> (lần lượt 96,9% và 94,4%). Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân có nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết thanh  $\geq 9$  ng/mL (22,5 nmol/L) cao hơn ở nhóm dùng 5600 IU vitamin D<sub>3</sub> so với nhóm dùng 2800 IU vitamin D<sub>3</sub> (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, phosphate, 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 máu chuyển (tăng thêm tuyệt đối giữa năm thứ 3 và năm thứ 5 là: cột sống thắt lưng tăng 0,94%; máu 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:  $\geq 1$  lần gãy xương cột sống (FOSAMAX 4,7% so với giả dược 8,9%; giảm 48%);  $\geq 2$  lần gãy xương cột sống (0,3% so với 2,3%; giảm 88%);  $\geq 1$  lần gãy xương cột sống gây đau đớn (1,5% so với 3%; giảm 50%); có gãy xương không đau đớn (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:  $\geq 1$  gãy xương cột sống, giảm 46%;  $\geq 2$  gãy cột sống; 84%; gãy xương cột sống đau đớn, 47%; không đau, 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:  $\geq 1$  gãy mới ở cột sống (FOSAMAX 7,9% so với giả dược 15,0%; giảm 47%);  $\geq 2$  gãy mới ở cột sống (0,5% so với 4,9%);  $\geq 1$  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  $\geq 1$  gãy xương gây đau (FOSAMAX 12,9% so với 16,2%; giảm 22%) và  $\geq 1$  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  $\geq 1$  gãy xương gây đau đớn được giảm 14% và  $\geq 1$  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 tiếp 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 alendronate 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 tít 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%; máu 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% ( $p=0,007$ ); máu 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 máu chuyển với phối hợp trị liệu so với dùng riêng HRT. Không có tác dụng đáng kể ở BMD toàn thân.

**Đặc tính dược động học**

**Hấp thu**



#### *Natri alendronate*

Liên quan đến liều tham chiếu dùng đường tĩnh mạch, sinh khả dụng trung bình của alendronate 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%).

Alendronate 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 alendronate 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 alendronate cùng hoặc trong vòng 2 giờ sau bữa sáng chuẩn. Uống alendronate cùng cà phê hoặc nước cam sẽ làm giảm khoảng 60% sinh khả dụng của alendronate.

Ở người tình nguyện khỏe mạnh, prednisone 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 alendronate 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 ( $AUC_{0-120 \text{ giờ}}$ ) với vitamin D<sub>3</sub> là 296,4 ng-giờ/mL (không hiệu chỉnh cho vitamin D<sub>3</sub> nội sinh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ( $C_{\text{max}}$ ) của vitamin D<sub>3</sub> là 5,9 ng/mL và thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $T_{\text{max}}$ ) 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 ( $AUC_{0-120 \text{ giờ}}$ ) với vitamin D<sub>3</sub> là 490,2 ng-giờ/mL (không hiệu chỉnh cho vitamin D<sub>3</sub> nội sinh). Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương ( $C_{\text{max}}$ ) của vitamin D<sub>3</sub> là 12,2 ng/mL và thời gian trung bình để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $T_{\text{max}}$ ) là 10,6 giờ. Sinh khả dụng của vitamin D<sub>3</sub> trong FOSAMAX PLUS (70 mg/28 00 IU) và FOSAMAX PLUS (70 mg/5600 IU) tương đương với liều tương ứng vitamin D<sub>3</sub> uống riêng.

#### **Phân bố**

##### *Natri Alendronate*

Nghiên cứu trên chuột cống cho thấy alendronate 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 D<sub>3</sub> vào máu theo vi thể dưỡng trứng. Vitamin D<sub>3</sub> phân bố nhanh, hầu hết vào gan, tại đó nó sẽ được chuyển hóa để cho 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> là dạng tích lũy chính. Lượng nhỏ hơn được phân bố vào mô mỡ, mô cơ và tại đó tích lũy dưới dạng vitamin D<sub>3</sub>, để rồi sau đó chuyển dần vào tuần hoàn. Vitamin D<sub>3</sub> lưu thông được gắn với protein-gắn-vitamin D.

liều độc gây chết trên chó với liều uống lên đến 200 mg/kg (4000 mg/m<sup>2</sup>) (tương đương liều uống ở người\* 10.000 mg).

Không có thông tin đặc biệt về điều trị quá liều với alendronate. 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 alendronate. 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 D<sub>3</sub> trong thời gian tới 5 tháng không thấy tăng canxi-niệu hoặc tăng canxi-huyết.

### **BẢO QUẢN**

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

### **HẠN DÙNG:**

18 tháng kể từ ngày sản xuất

### **DẠNG TRÌNH BÀY**

Mỗi viên nén FOSAMAX PLUS chứa 91,37 mg alendronate sodium trihydrate, tương đương với 70 mg alendronic acid và chứa 70 mcg colecalciferol tương đương 5600 đơn vị vitamin D<sub>3</sub>. Mỗi hộp chứa 1 vỉ gồm 4 viên nén.

**KHÔNG SỬ DỤNG THUỐC NÀY SAU HẠN DÙNG GHI TRÊN HỘP.**

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

ĐÂY LÀ THUỐC BÁN THEO ĐƠN. LƯU Ý RẰNG THUỐC NÀY ĐƯỢC THAY THUỐC CHỈ ĐỊNH CHO BẠN MÀ THÔI. KHÔNG TỰ Ý ĐƯA THUỐC NÀY CHO NGƯỜI KHÁC SỬ DỤNG. ĐỂ XA TẦM TAY TRÉ EM.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

Sản xuất bởi **FROSST IBERICA, S.A.**

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

Đóng gói bởi **Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Limited**  
54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142 Australia (Úc)



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Khanh*