https://vnras.com/drug/

NN 26118
BSO

114/100

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 04/07/2018

OZUMIK	
Label in vial	
Color: PMS PROCESS BLUE C BLACK PMS REFLEX BLUE C	
Size: 55 x 20mm	
Software: Illustrator	
BMD_DEMO/ 28-09-2015	**Contract Nr.:**

100%

DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30.210.8161537
e-mail: demophar@otenet.gr

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml

Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền. Phải pha loãng trước khi dùng. Truyền tĩnh mạch.
Mỗi lọ 5 ml chứa Acid zoledronic 4 mg.

Concentrate for solution for Infusion. Must be diluted.
For intravenous use. Each vial 5 ml contains Zoledronic acid 4 mg.
Nhà sản xuất & Chủ sở hữu GPLH: / Manufacturer & MA Holder:
DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Số lô SX / Batch no.:
NSX / Mfg. date:
HD / Exp. date:

NN2

https://vnras.com/drug/

OZUMIK	
Box of 1 vial	
Color: PMS PROCESS BLUE C BLACK PMS REFLEX BLUE C	
Size: 33 x 33 x 72mm	
Software: Illustrator	
BIVID_DEMO/ 28-09-2015	**Contract Nr.:**

DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30.210.8161587
e-mail: demophar@otenet.gr

OZUMIK
Acid zoledronic
4mg/5ml

Mỗi lọ 5 ml chứa:
Hoạt chất: Acid zoledronic ..... 4 mg
Tá dược: Mannitol, Natri citrat,
Nước cất pha tiêm.

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, tác dụng phụ và các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Bảo quản dưới 30°C. Không đông lạnh.

Phải pha loãng trước khi dùng.
Chỉ dùng 1 lần. Loại bỏ dung dịch thừa.
Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt.
Không dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Thuốc dùng cho bệnh viện.

SĐK:

Manufacturer & MA Holder:
DEMO S.A.
Pharmaceutical Industry
21st Km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Greece
Tel: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587

Distributor:
CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Truong Cong Dinh St., Ward 14, Tan Binh Dist., HCMC

Importer: .....

Rx Thuốc bán theo đơn **Hộp 1 lọ x 5ml**

OZUMIK
Acid zoledronic
4mg/5ml

Dung dịch đậm đặc
pha tiêm truyền

Truyền tĩnh mạch

DEMO

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml

Each vial 5 ml contains:
Active ingredient: Zoledronic acid ..... 4 mg
Inactive ingredients: Mannitol, Sodium citrate, Water for injections.

Indications, contra-indications, dosage and administration, side-effects:
Please see package insert.

Storage: Store below 30°C. Do not freeze.

Must be diluted.
Single use only. Discard the remaining contents of the vial after use. Use only clear solutions. Do not use if cloudiness or precipitation is observed.
Read the package leaflet before use.
Keep out of the reach and sight of children.
For hospital use only.

Reg. No:

Nhà sản xuất & Chủ sở hữu giấy phép lưu hành:
DEMO S.A.
Pharmaceutical Industry
21st Km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Hy Lap
ĐT: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587

Nhà phân phối:
CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Trương Công Định, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. HCM

Nhà nhập khẩu: .....

Rx Prescription Drug **1 vial x 5ml**

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml

concentrate for solution
for Infusion

For Intravenous Use

DEMO

Số lô SX /
Batch no.:
NSX /
Mfg. date:
HD /
Exp. date:

Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền
Truyền tĩnh mạch

OZUMIK
Acid zoledronic
4mg/5ml

Hộp 1 lọ x 5ml

https://vnras.com/drug/

Box of 4 vial

100 x 30 x 60 mm

BLACK

PMS PROCESS BLUE C

PMS REFLEX BLUE C

DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30.210.8161587
e-mail: demophar@otenet.gr

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml
Concentrate for solution for Infusion
For intravenous use
Reg. No:
Manufacturer & MA Holder:
DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st Km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Greece
Tel: +30 2108161802 - Fax: +30 2108161587
Distributor:
CÔNG TY TNHH BIVID VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Trương Công Định St., Ward 14, Tan Binh Dist., HCMC
Importer: _____

Rx Thuốc bán theo đơn
Prescription Drug

Hộp 4 lọ x 5ml
4 vials x 5ml

DEMO

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml
Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền.
Truyền tĩnh mạch
Concentrate for solution for Infusion
For intravenous use

Hộp 4 lọ x 5ml
4 vials x 5ml

Số lô SX / Batch no.:
NSX / Mfg. date:
HD / Exp. date:

OZUMIK 4mg/5ml
Acid zoledronic
Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền.
Truyền tĩnh mạch

OZUMIK
Acid zoledronic
4mg/5ml
Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền.
Truyền tĩnh mạch
SĐK:
Nhà sản xuất & Chủ sở hữu giấy phép lưu hành:
DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st Km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Hy Lạp
ĐT: +30 2108161802 - Fax: +30 2108161587
Nhà phân phối:
CÔNG TY TNHH BIVID VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Trương Công Định, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. HCM
Nhà nhập khẩu: _____

Hộp 4 lọ x 5ml
4 vials x 5ml

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml

Mỗi lọ 5 ml chứa:
Hoạt chất: Acid zoledronic ..... 4 mg
Tá dược: Mannitol, Natri citrat, Nước cất pha tiêm.
Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, tác dụng phụ và các thông tin khác:
xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản dưới 30°C. Không đông lạnh.
Phải pha loãng trước khi dùng. Chỉ dùng 1 lần. Loại bỏ dung dịch thừa. Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt.
Không dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa. **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
Để xa tầm tay trẻ em. **Thuốc dùng cho bệnh viện.**

Each vial 5 ml contains:
Active ingredient: Zoledronic acid ..... 4 mg
Inactive ingredients: Mannitol, Sodium citrate, Water for injections.
Indications, contra-indications, dosage and administration, side-effects: Please see package insert.
Storage: Store below 30°C. Do not freeze.
Must be diluted. Single use only. Discard the remaining contents of the vial after use.
Use only clear solutions. Do not use if cloudiness or precipitation is observed.
Read the package leaflet before use. Keep out of the reach and sight of children.
For hospital use only.

DEMO

https://vnras.com/drug/

Box of 10 vial

115 x 50 x 60 mm

BLACK

PMS PROCESS BLUE C

PMS REFLEX BLUE C

DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30.210.8161587
e-mail: demophar@otenet.gr

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml
Concentrate for solution for Infusion
For intravenous use
Reg. No:
Manufacturer & MA Holder:
DEMO S.A.
Pharmaceutical Industry
21st Km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Greece
Tel: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587
Distributor:
CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Truong Cong Dinh St., Ward 14, Tan Binh Dist., HCMC
Importer: _____

Rx Thuốc bán theo đơn
Prescription Drug

Hộp 10 lọ x 5ml
10 vials x 5ml

DEMO

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml
Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền.
Truyền tĩnh mạch
Concentrate for solution for Infusion
For intravenous use

Hộp 10 lọ x 5ml
10 vials x 5ml

OZUMIK
Acid zoledronic
4mg/5ml
Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền.
Truyền tĩnh mạch
Số lô SX / Batch no.:
NSX / Mfg. date:
HD / Exp. date:

OZUMIK
Acid zoledronic
4mg/5ml
Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền.
Truyền tĩnh mạch
SĐK:
Nhà sản xuất & Chủ sở hữu giấy phép lưu hành:
DEMO S.A.
Pharmaceutical Industry
21st Km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Hy Lap
ĐT: +30 210 8161802 - Fax: +30 210 8161587
Nhà phân phối:
CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC
(BIVID CO., LTD)
62/36 Trương Công Định, P. 14, Q. Tân Bình, Tp. HCM
Nhà nhập khẩu: _____

Hộp 10 lọ x 5ml
10 vials x 5ml

OZUMIK
Zoledronic acid
4mg/5ml

Mỗi lọ 5 ml chứa:
Hoạt chất: Acid zoledronic ..... 4 mg
Tá dược: Mannitol, Natri citrat, Nước cất pha tiêm.
Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng, tác dụng phụ và các thông tin khác:
xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản dưới 30°C. Không đông lạnh.
Phải pha loãng trước khi dùng. Chỉ dùng 1 lần. Loại bỏ dung dịch thừa. Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt.
Không dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa. **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
Để xa tầm tay trẻ em. Thuốc dùng cho bệnh viện.

Each vial 5 ml contains:
Active ingredient: Zoledronic acid ..... 4 mg
Inactive ingredients: Mannitol, Sodium citrate, Water for injections.
Indications, contra-indications, dosage and administration, side-effects: Please see package insert.
Storage: Store below 30°C. Do not freeze.
Must be diluted. Single use only. Discard the remaining contents of the vial after use.
Use only clear solutions. Do not use if cloudiness or precipitation is observed.
Read the package leaflet before use. Keep out of the reach and sight of children.
For hospital use only.

https://vnras.com/drug/

Rx Thuốc kê đơn

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

OZUMIK

Acid zoledronic 4 mg/5ml

THÀNH PHẦN: Mỗi lọ 5 ml chứa:
Hoạt chất: Acid zoledronic..... 4 mg
Tá dược: Mannitol, Natri citrat, Nước cất pha tiêm.

DEMO S.A.
PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21st KM NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
145 68 ATHENS-GREECE
TEL.: +30 210 8161802 - FAX: +30.210.8161537
e-mail: demophar@otenet.gr

DẠNG BÀO CHẾ: Dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị các bệnh về xương, nhóm biphosphonat, mã ATC: M05 BA 08
Acid zoledronic thuộc nhóm bisphosphonat và tác động chủ yếu trên xương. Là một chất ức chế tái hấp thu hủy cốt bào.
Tác dụng chọn lọc của biphosphonat trên xương dựa trên ái lực cao của chúng đối với xương khoáng hóa, nhưng cơ chế phân tử chính xác dẫn tới ức chế hoạt động hủy cốt bào hiện chưa rõ. Trong các thử nghiệm dài hạn trên động vật, acid zoledronic ức chế tái hấp thu xương mà không ảnh hưởng đến quá trình thành lập, khoáng hóa và đặc tính cơ học của xương.
Ngoài khả năng ức chế tái hấp thu xương, acid zoledronic còn có đặc tính kháng khối u, đặc tính này góp phần làm tăng hiệu quả điều trị bệnh xương di căn. Những đặc tính sau đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng:
- *In vivo:* Ức chế tái hấp thu hủy cốt bào, do đó làm thay đổi vi môi trường tủy xương, làm cản trở sự phát triển của tế bào u, có hoạt tính chống tạo mạch, và giảm đau.
- *In vitro:* Ức chế sự phát triển của tế bào tạo xương, ức chế trực tiếp trên tế bào u, tác dụng ức chế phân bào hiệp đồng với các thuốc kháng ung thư khác, tác động chống dính/ xâm lấn.

<u>Kết quả thử nghiệm lâm sàng trong phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương ở những bệnh nhân bị ung thư tiến triển liên quan đến xương.</u>

Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có kiểm chứng với giả dược đầu tiên so sánh acid zoledronic 4 mg với giả dược trong phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương (SREs) ở những bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến. Acid zoledronic 4 mg làm giảm đáng kể tỉ lệ bệnh nhân bị ít nhất 1 biến cố liên quan đến xương, kéo dài khoảng cách so với biến cố đầu tiên hơn 5 tháng, và làm giảm tỉ lệ biến cố hàng năm trên mỗi bệnh nhân – tỉ lệ bệnh về xương. Phân tích đa biến cho thấy giảm 36% nguy cơ phát triển SREs ở nhóm acid zoledronic 4 mg so với nhóm giả dược. Những bệnh nhân dùng acid zoledronic 4 mg ít đau hơn nhóm giả dược, khác biệt đáng kể đạt được ở tháng 3, 9, 21 và 24. Những bệnh nhân dùng acid zoledronic 4 mg ít bị gãy xương bệnh lý. Hiệu quả điều trị chưa rõ ở những bệnh nhân bị tổn thương nguyên bào. Kết quả nghiên cứu được trình bày ở *Bảng 1*.
Trong nghiên cứu thứ 2 bao gồm các khối u đặc ngoài ung thư tiền liệt tuyến và ung thư vú, acid zoledronic 4 mg làm giảm đáng kể tỉ lệ bệnh nhân bị một biến cố liên quan đến xương, kéo dài khoảng cách so với biến cố đầu tiên lớn hơn 2 tháng, và làm giảm tỉ lệ bệnh xương. Phân tích đa biến cho thấy giảm 30,7% nguy cơ phát triển SREs ở nhóm acid zoledronic 4 mg so với nhóm giả dược. Kết quả nghiên cứu được trình bày ở *Bảng 2*.

https://vnras.com/drug/

Bảng 1: Kết quả ngiên cứu (Bệnh nhân bị ung thư tiền liệt tuyến đang dùng liệu pháp hormon)						
	SRE bất kỳ (+TIH)		Gãy xương*		Xạ trị xương	
	Acid zoledronic 4 mg	Giả dược	Acid zoledronic 4 mg	Giả dược	Acid zoledronic 4 mg	Giả dược
N	214	208	214	208	214	208
Tỉ lệ bệnh nhân bị SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-value	0,028		0,052		0,119	
Thời gian trung bình SRE (ngày)	488	321	NR	NR	NR	640
p-value	0,009		0,020		0,055	
Tỉ lệ bệnh xương	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-value	0,005		0,023		0,060	
Giảm nguy cơ bị nhiều biến cố** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-value	0,002		NA		NA	

* Bao gồm gãy xương sống và không phải xương sống

** Tính đến tất cả các biến cố xương, tổng số lượng cũng như thời gian mỗi biến cố trong suốt thử nghiệm

NR không đạt

NA không áp dụng

Bảng 2: Kết quả thử nghiệm (khối u đặc ngoài ung thư tiền liệt tuyến và ung thư vú)						
	SRE bất kỳ (+TIH)		Gãy xương*		Xạ trị xương	
	Acid zoledronic 4 mg	Giả dược	Acid zoledronic 4 mg	Giả dược	Acid zoledronic 4 mg	Giả dược
N	257	250	257	250	257	250
Tỉ lệ bệnh nhân bị SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-value	0,039		0,064		0,173	
Thời gian trung bình	236	155	NR	NR	424	307

https://vnras.com/drug/

SRE (ngày)						
p-value	0,009		0,020		0,079	
Tỉ lệ bệnh xương	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-value	0,012		0,066		0,099	
Giảm nguy cơ bị nhiều biến cố** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-value	0,003		NA		NA	

* Bao gồm gãy xương sống và không phải xương sống

** Tính đến tất cả các biến cố xương, tổng số lượng cũng như thời gian mỗi biến cố trong suốt thử nghiệm

NR không đạt

NA không áp dụng

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi pha III thứ 3, acid zoledronic 4 mg hoặc pamidronat 90 mg mỗi 3 đến 4 tuần được so sánh ở những bệnh nhân bị đa u tủy hoặc ung thư vú với ít nhất một tổn thương xương. Kết quả cho thấy acid zoledronic 4 mg có hiệu quả so với pamidronat 90 mg trong phòng ngừa SREs. Phân tích đa biến cho thấy nguy cơ giảm đáng kể khoảng 16% ở những bệnh nhân đang điều trị bằng acid zoledronic 4 mg so với những bệnh nhân dùng pamidronat. Kết quả thử nghiệm được trình bày trong *Bảng 3*.

Bảng 3: Kết quả thử nghiệm (bệnh nhân đa u tủy và ung thư vú)

	SRE bất kỳ (+TIH)		Gãy xương*		Xạ trị xương	
	Acid zoledronic 4 mg	Pam 90 mg	Acid zoledronic 4 mg	Pam 90 mg	Acid zoledronic 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Tỉ lệ bệnh nhân bị SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-value	0,198		0,653		0,037	
Thời gian trung bình SRE (days)	376	356	NR	714	NR	NR
p-value	0,151		0,672		0,026	
Tỉ lệ bệnh xương	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-value	0,084		0,614		0,015	
Giảm nguy cơ bị đa yếu tố** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-value	0,030		NA		NA	

https://vnras.com/drug/

* Bao gồm gãy xương sống và không phải xương sống

** Tính đến tất cả các biến cố xương, tổng số lượng cũng như thời gian mỗi biến cố trong suốt thử nghiệm

NR không đạt

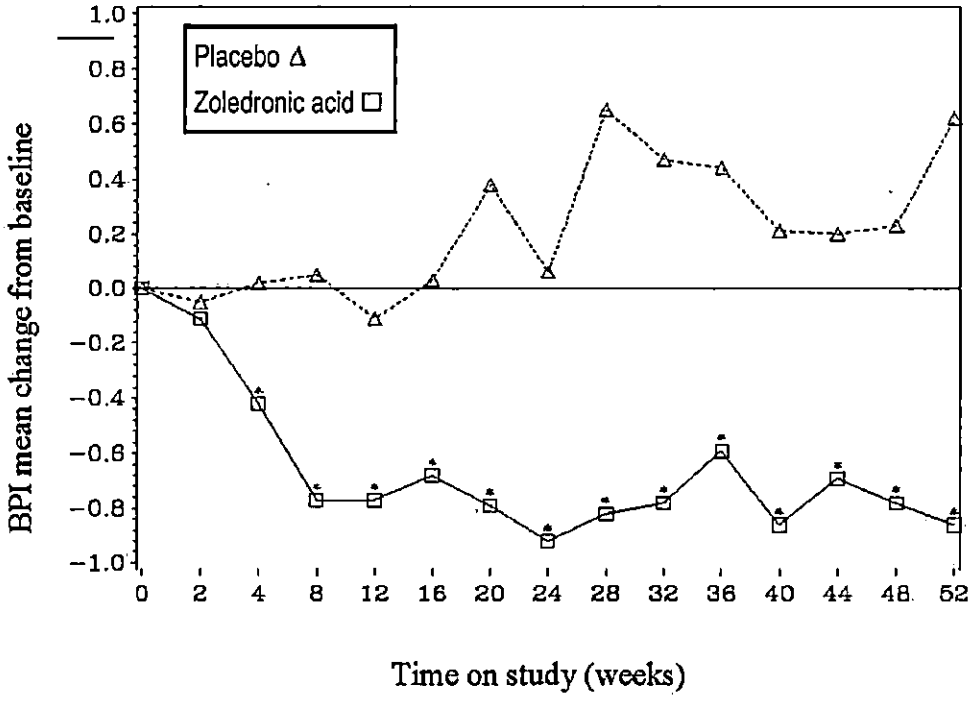
NA không áp dụng

Trong một thử nghiệm có kiểm chứng giả dược, ngẫu nhiên, mù đôi ở 228 bệnh nhân bị ung thư xương di căn từ ung thư vú nhằm đánh giá hiệu quả của acid zoledronic 4mg trên tỉ lệ biến cố xương, được tính toán như tổng các biến cố (ngoại trừ tăng calci huyết và được điều chỉnh đối với gãy xương trước đó), chia cho tổng giai đoạn nguy cơ. Bệnh nhân sử dụng acid zoledronic 4 mg hoặc giả dược mỗi 4 tuần trong 1 năm. Bệnh nhân được phân bố đều giữa hai nhóm giả dược và nhóm acid zoledronic.

Tỉ lệ SRE (số biến cố/người năm) là 0,628 đối với acid zoledronic và 1,096 đối với giả dược. Tỉ lệ bệnh nhân bị ít nhất 1 biến cố liên quan đến xương (ngoại trừ tăng calci huyết) là 29,8% ở nhóm điều trị bằng acid zoledronic so với 49,6% ở nhóm giả dược (p=0,003). Thời gian trung bình. Ở cuối nghiên cứu thời gian trung bình từ lúc khởi đầu của SRE đầu tiên không đạt ở nhóm điều trị acid zoledronic và bị kéo dài đáng kể so với nhóm giả dược (p=0,007). Acid zoledronic làm giảm nguy cơ mắc SREs 41% trong các phân tích đa biến (tỉ suất nguy cơ = 0,59, p=0,019) so với giả dược.

Ở nhóm điều trị bằng acid zoledronic, cải thiện giảm đau có ý nghĩa thống kê (sử dụng bảng Brief Pain Inventory, BPI) được ghi nhận sau 4 tuần và ở mỗi thời điểm sau đó trong suốt nghiên cứu, khi so với giả dược (Hình 1). Chỉ số đau của acid zoledronic luôn thấp hơn mức cơ bản và giảm đau đi kèm với xu hướng giảm điểm trong thang đo.

Hình 1: Thay đổi trung bình so với chuẩn theo thang đo BPI. Khác biệt có ý nghĩa thống kê được đánh dấu (*p<0,05) giữa các nhóm điều trị (acid zoledronic so với giả dược)



https://vnras.com/drug/

Kết quả thử nghiệm lâm sàng trong điều trị tăng calci máu do u ác tính (TIH)

Các nghiên cứu lâm sàng về tăng calci máu do u ác tính (TIH) đã chứng minh là acid zoledronic có hiệu quả là do làm giảm calci huyết thanh và bài tiết calci niệu. Trong các nghiên cứu xác định liều Pha 1 ở những bệnh nhân bị TIH từ nhẹ đến trung bình, liều có hiệu quả được thử trong khoảng 1,2-2,5 mg.

Để đánh giá hiệu quả của acid zoledronic 4 mg so với pamidronat 90 mg, kết quả của hai nghiên cứu chủ chốt đa trung tâm ở những bệnh nhân bị TIH được kết hợp trong một phân tích có hoạch định trước. Sự bình thường hóa nhanh hơn của mức calci huyết thanh đạt được ở ngày thứ 4 đối với 8 mg acid zoledronic và ngày thứ 7 đối với 4 mg và 8 mg acid zoledronic. Tỉ lệ đáp ứng sau được ghi nhận:

Bảng 4: Tỉ lệ người đáp ứng hoàn toàn theo ngày trong các nghiên cứu TIH kết hợp

	Ngày 4	Ngày 7	Ngày 10
Acid zoledronic 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Acid zoledronic 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-value so với pamidronat.			

Thời gian trung bình để bình thường hóa mức calci huyết là 4 ngày. Thời gian trung bình tái phát (tăng trở lại của calci huyết thanh đã điều chỉnh albumin ≥2,9 mmol/l) là 30-40 ngày đối với những bệnh nhân đã điều trị bằng acid zoledronic so với 17 ngày ở những bệnh nhân điều trị bằng pamidronat 90 mg (p-value: 0,001 đối với 4 mg và 0,007 đối với 8 mg). Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm liều acid zoledronic.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 69 bệnh nhân tái phát hoặc đề kháng trong lần điều trị đầu tiên (acid zoledronic 4 mg, 8 mg or pamidronat 90 mg) được điều trị lại với acid zoledronic 8 mg. Tỉ lệ đáp ứng ở những bệnh nhân này vào khoảng 52%. Vì những bệnh nhân này chỉ được tái điều trị với acid zoledronic 8 mg nên không có dữ liệu để so sánh với nhóm acid zoledronic 4 mg.

Trong các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở những bệnh nhân bị TIH, hồ sơ an toàn tổng thể của 3 nhóm điều trị (acid zoledronic 4 và 8 mg, và pamidronat 90 mg) tương tự nhau về loại và mức độ nặng.

Nhóm bệnh nhi

Các thử nghiệm lâm sàng trong điều trị bệnh xương thủy tinh ở nhóm bệnh nhi từ 1-17 tuổi

Hiệu quả của acid zoledronic dùng đường tĩnh mạch trong điều trị bệnh nhi (1-17 tuổi) bị bệnh xương thủy tinh (loại I, III và IV) được so với pamidronat dùng đường tĩnh mạch trong một nghiên cứu mở, ngẫu nhiên, đa trung tâm quốc tế với 74 và 76 bệnh nhân trong mỗi nhóm điều trị tương ứng. Thời gian điều trị nghiên cứu là 12 tháng, theo sau giai đoạn tầm soát 4-9 tuần trong giai đoạn này bệnh nhân sử dụng chế phẩm bổ sung calci và vitamin D ít nhất 2 tuần. Trong thử nghiệm, những bệnh nhân từ 1-3 tuổi sử dụng acid zoledronic 0,025 mg/kg (liều đơn tối đa 0,35 mg) mỗi 3 tháng và những bệnh nhân từ 3-17 tuổi sử dụng 0,05 mg/kg acid zoledronic (liều đơn tối đa 0,83 mg) mỗi 3 tháng. Một nghiên cứu mở rộng được thực hiện nhằm khảo sát tính an toàn trên thận và dài hạn khi sử dụng acid zoledronic một hoặc hai lần

https://vnras.com/drug/

/năm trong 12 tháng điều trị mở rộng ở những trẻ đã hoàn tất một năm điều trị với acid zoledronic hoặc pamidronat trong nghiên cứu chính.
Tiêu chí chính của nghiên cứu là phần trăm thay đổi mật độ khoáng hóa xương cột sống thắt lưng (BMD) sau 12 tháng điều trị. Hiệu quả điều trị ước tính trên BMD là tương tự, nhưng thiết kế thử nghiệm chưa đủ mạnh để xác định hiệu quả không thua kém của acid zoledronic. Đặc biệt chưa có bằng chứng rõ ràng về hiệu quả trên tỉ lệ gãy xương hoặc giảm đau. Tỉ lệ gãy xương dài cực kỳ thấp được ghi nhận khoảng 24% (xương đùi) và 14% (xương ống) ở nhóm điều trị acid zoledronic so với 12% và 5% ở nhóm bệnh nhân bị xương thủy tinh nặng điều trị pamidronat, bất kể loại bệnh và nguyên nhân, nhưng tỉ lệ gãy xương toàn bộ có thể so sánh được giữa nhóm điều trị acid zoledronic và pamidronat là 43% (32/74) so với 41% (31/76). Không thể giải thích cho nguy cơ gãy xương do thực tế gãy xương là biến cố thường xảy ra ở những bệnh nhân xương thủy tinh nặng như là một phần của quá trình bệnh.
Loại phản ứng có hại thường được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân này tương tự như những phản ứng ở người lớn bị khối u tiến triển liên quan đến xương (xem mục *Tác dụng không mong muốn*). Các tác dụng không mong muốn được xếp loại theo tần suất được trình bày trong Bảng 5. Phân loại thông thường sau đây được sử dụng: Rất thường gặp (≥ 1/10), Thường gặp (≥ 1/100 - <1/10), Ít gặp (≥ 1/1,000 - <1/100), Hiếm gặp (≥ 1/10,000 - <1/1,000), Rất hiếm gặp (<1/10,000), chưa biết (không thể ước lượng được từ các dữ liệu có sẵn).

Bảng 5: Các tác dụng không mong muốn ghi nhận được ở những bệnh nhi bị xương thủy tinh[1]

Rối loạn hệ thần kinh		
	Thường gặp:	Nhức đầu
Rối loạn tim		
	Thường gặp:	Nhịp tim nhanh
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		
	Thường gặp:	Viêm mũi họng
Rối loạn tiêu hóa		
	Rất thường gặp:	Buồn nôn, ói
	Thường gặp:	Đau bụng
Rối loạn mô liên kết và cơ xương		
	Thường gặp:	Đau đầu chi, đau khớp, đau cơ xương
Rối loạn toàn thân và vị trí tiêm		
	Rất thường gặp:	Sốt, mệt mỏi
	Thường gặp:	Phản ứng giai đoạn cấp, đau
Rối loạn chuyển hóa		
	Rất thường gặp:	Hạ calci máu
	Thường gặp:	Hạ phosphat máu

https://vnras.com/drug/

[1] Các tác dụng không mong muốn xảy ra với tần suất < 5% được đánh giá về mặt y học và cho thấy rằng những trường hợp này phù hợp với dữ liệu an toàn đã được thiết lập của acid zoledronic (xem mục *Tác dụng không mong muốn*).

Ở những bệnh nhân bị xương thủy tinh nặng, acid zoledronic dường như có liên quan đến nguy cơ cao hơn bị phản ứng giai đoạn cấp, hạ calci máu và nhịp tim nhanh không giải thích được so với pamidronat, nhưng sự khác biệt này giảm đi sau những lần truyền tiếp theo.

Cơ quan Y tế Châu Âu không bắt buộc nộp kết quả nghiên cứu của thuốc đối chứng chứa acid zoledronic ở tất cả các nhóm bệnh nhi trong điều trị tăng calci do u ác tính và phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương ở những bệnh nhân bị u tiến triển liên quan đến xương (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Truyền một lần và truyền nhiều lần trong 5 và 15 phút acid zoledronic 2, 4, 8 và 16 mg ở 64 bệnh nhân bị di căn xương cho thấy các dữ liệu dược động học sau đây, ghi nhận là không phụ thuộc liều.

Sau khi bắt đầu truyền acid zoledronic, nồng độ huyết tương của acid zoledronic tăng lên nhanh chóng, đạt nồng độ đỉnh ở cuối đợt truyền, sau đó nhanh chóng giảm xuống < 10% của nồng độ đỉnh sau 4 giờ và < 1% sau 24 giờ, cùng với thời gian kéo dài sau đó nồng độ rất thấp, không vượt quá 0,1% trước khi truyền thuốc lần thứ hai vào ngày thứ 28.

Acid zoledronic truyền tĩnh mạch được thải trừ qua một quá trình gồm 3 pha: trong hai pha đầu thuốc biết mất nhanh khỏi hệ thống tuần hoàn, với thời gian bán thải $t_{½\alpha}$ 0,24 và $t_{½\beta}$ 1,87 giờ, tiếp theo là pha thải trừ dài với thời gian bán thải cuối cùng $t_{½\gamma}$ 146 giờ. Không có tích lũy thuốc trong huyết tương sau khi dùng đa liều mỗi 28 ngày. Acid zoledronic không bị chuyển hóa và được bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Trong 24 giờ đầu, 39± 16% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu, trong khi phần còn lại chủ yếu liên kết với mô xương. Từ mô xương, acid zoledronic được phóng thích rất chậm trở lại hệ tuần hoàn chung và bài tiết qua thận. Tổng thanh thải của cơ thể là 5,04 ± 2,5 l/giờ, không phụ thuộc liều dùng, và không ảnh hưởng bởi giới tính, tuổi, chủng tộc và trọng lượng cơ thể. Tăng thời gian truyền từ 5 đến 15 phút làm giảm 30% nồng độ acid zoledronic ở cuối đợt truyền nhưng không ảnh hưởng trên diện tích dưới đường cong (AUC).

Sự biến thiên của các thông số dược động học giữa các bệnh nhân đối với acid zoledronic cao, tương tự như các bisphosphonat khác.

Hiện chưa có dữ liệu dược động học của acid zoledronic ở những bệnh nhân bị hạ calci huyết hoặc suy gan. Acid zoledronic không ức chế enzym P450 người *in vitro*, cho thấy không có sự biến đổi sinh học và trong các nghiên cứu trên động vật <3% liều dùng được tìm thấy trong phân, gợi ý cho thấy vai trò của chức năng gan không liên quan với dược động học của acid zoledronic.

Thanh thải thận của acid zoledronic tương quan với thanh thải creatinin, thanh thải thận đại diện cho 75 ± 33% của thanh thải creatinin, cho giá trị trung bình là 84 ± 29 ml/phút (22-143 ml/phút) ở 64 bệnh nhân ung thư nghiên cứu. Phân tích theo nhóm cho thấy đối với 1 bệnh nhân có thanh thải creatinin 20 ml/phút (suy thận nặng) hoặc 50 ml/phút (suy thận trung bình), thanh thải acid zoledronic tương ứng dự đoán là 37% hoặc 72% tương ứng của bệnh nhân có thanh thải creatinin 84 ml/phút. Dữ liệu dược động học của acid zoledronic ở những bệnh nhân suy thận nặng hiện rất hạn chế (thanh thải creatinin < 30ml/ phút).

Acid zoledronic không có ái lực với các thành phần tế bào của máu và gắn kết với protein huyết tương thấp (khoảng 56%) và không phụ thuộc vào nồng độ của acid zoledronic.

Các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhi

https://vnras.com/drug/

Dữ liệu hạn chế về dược động học ở trẻ em bị xương thủy tinh nặng cho thấy dược động học acid zoledronic ở trẻ em 3-17 tuổi tương tự ở người lớn ở cùng mức liều mg/kg. Tuổi, trọng lượng cơ thể, giới tính và thanh thải creatinin không ảnh hưởng đến tiếp xúc acid zoledronic toàn thân.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

- Ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương (gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy sống, chiếu xạ hoặc phẫu thuật xương, hoặc tăng calci máu do khối u) ở người lớn bị ung thư tiến triển liên quan đến xương.

- Điều trị tăng calci máu do khối u ở người lớn (TIH).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Acid zoledronic chỉ được kê đơn và sử dụng cho bệnh nhân bởi các chuyên gia y tế có kinh nghiệm trong việc sử dụng các thuốc nhóm bisphosphonat đường tĩnh mạch. Bệnh nhân đang điều trị với acid zoledronic nên được cung cấp tờ hướng dẫn sử dụng và thẻ nhắc nhở bệnh nhân.

Liều dùng

Ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương ở bệnh nhân bị ung thư tiến triển liên quan đến xương

Người lớn và người già

Liều khuyến cáo trong phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương ở bệnh nhân bị ung thư tiến triển liên quan đến xương là 4 mg acid zoledronic mỗi 3-4 tuần.

Bệnh nhân nên uống viên bổ sung 500 mg calci và 400 IU vitamin D hàng ngày.

Cần cân nhắc quyết định điều trị bệnh nhân bị ung thư xương nhằm ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương vì thuốc chỉ bắt đầu có tác dụng sau 2-3 tháng.

Điều trị TIH

Người lớn và người già

Liều khuyến cáo trong điều trị tăng calci máu (calci máu đã điều chỉnh theo albumin ≥12 mg/dl hoặc 3,0 mmol/l) là một liều đơn 4 mg acid zoledronic.

Suy thận

TIH:

Nên cân nhắc đánh giá nguy cơ và lợi ích khi điều trị acid zoledronic ở những bệnh nhân TIH kèm suy thận. Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 400 µmol/l hoặc > 4,5 mg/dl bị loại trừ ra. Không cần điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân TIH có creatinin huyết thanh < 400 µmol/l hoặc < 4,5 mg/dl (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc).*

Ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương ở bệnh nhân bị ung thư tiến triển liên quan đến xương:

Nên xác định creatinin huyết thanh và thanh thải creatinin (CLcr) khi bắt đầu điều trị bằng acid zoledronic ở bệnh nhân bị đa u tủy hoặc tổn thương xương di căn từ khối u đặc. CLcr được tính từ creatinin huyết thanh sử dụng công thức Cockcroft-Gault. Không khuyến cáo dùng acid zoledronic cho bệnh nhân bị suy thận nặng (CLcr < 30 ml/phút) trước khi bắt đầu điều trị. Trong các thử nghiệm lâm sàng với acid zoledronic, những bệnh nhân có creatinin huyết thanh > 265 µmol/l hoặc > 3,0 mg/dl bị loại trừ ra.

Những bệnh nhân bị ung thư xương kèm suy thận nhẹ đến trung bình (CLcr 30–60 ml/phút) trước khi điều trị, liều khuyến cáo sử dụng như sau (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*):

https://vnras.com/drug/

Thanh thải Creatinin (ml/min)	Liều khuyến cáo acid zoledronic*
> 60	4,0 mg acid zoledronic
50–60	3,5 mg* acid zoledronic
40–49	3,3 mg* acid zoledronic
30–39	3,0 mg* acid zoledronic

* Liều đã được tính toán với giả thiết AUC cuối cùng là 0,66 (mg•hr/l) (CLcr=75 ml/phút). Liều đã giảm cho bệnh nhân bị suy thận được tính nhằm đạt giá trị AUC như ở bệnh nhân có thanh thải creatinin 75 ml/phút.

Sau khi bắt đầu điều trị, nên điều chỉnh creatinin huyết thanh trước mỗi liều acid zoledronic và nên ngưng điều trị nếu chức năng thận suy yếu. Trong các thử nghiệm lâm sàng, suy chức năng thận được xác định như sau:

- Đối với những bệnh nhân có mức creatinin huyết thanh bình thường (< 1,4 mg/dl hoặc < 124 µmol/l), tăng 0,5 mg/dl hoặc 44 µmol/l;

- Đối với những bệnh nhân có mức creatinin bất thường (> 1,4 mg/dl hoặc > 124 µmol/l), tăng 1,0 mg/dl hoặc 88 µmol/l.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, chỉ sử dụng lại acid zoledronic khi mức creatinin trở về trong vòng 10% của giá trị cơ bản (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*). Nên bắt đầu sử dụng acid zoledronic trở lại với liều giống như trước khi ngưng điều trị.

Nhóm bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của acid zoledronic ở trẻ em 1-17 tuổi chưa được xác định. Các dữ liệu hiện có được mô tả trong mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc* và *Dược lực học* nhưng không có khuyến cáo về liều dùng.

Cách dùng

Dùng đường tĩnh mạch.

Acid zoledronic 4 mg dung dịch đậm đặc pha tiêm truyền, được pha loãng trong 100 ml (xem mục *Thận trọng đặc biệt khi loại bỏ và xử lí*) nên được truyền tĩnh mạch chậm trong ít nhất 15 phút.

Những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình, nên giảm liều acid zoledronic (xem mục *Liều dùng*).

Hướng dẫn cách chuẩn bị liều acid zoledronic giảm

Rút thể tích tương ứng của dung dịch đậm đặc cần, như sau:

4,4 ml cho liều 3,5 mg

4,1 ml cho liều 3,3 mg

3,8 ml cho liều 3,0 mg

Pha loãng dung dịch đậm đặc đã rút trong 100 ml Natri clorid 0,9% (w/v) vô trùng hoặc dung dịch glucose 5% (w/v). Liều dùng phải được truyền tĩnh mạch một lần duy nhất trong không ít hơn 15 phút.

Không được trộn dung dịch đậm đặc acid zoledronic với calci hoặc các dung dịch truyền chứa cation hóa trị II như dung dịch Ringer lactat, và nên truyền trong đường truyền riêng.

https://vnras.com/drug/

Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước trước và sau khi truyền acid zoledronic.

Hướng dẫn pha loãng thuốc trước khi dùng, xem mục Thận trọng đặc biệt khi loại bỏ và xử lí.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với acid zoledronic, các bisphosphonat khác hoặc bất kỳ tá dược nào.

Phụ nữ cho con bú (xem mục *Khả năng sinh sản, Phụ nữ mang thai và cho con bú*)

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG

Thận trọng chung

Phải đánh giá bệnh nhân trước khi sử dụng acid zoledronic để đảm bảo họ được cung cấp đủ nước.

Tránh thừa nước ở những bệnh nhân có nguy cơ suy tim.

Các thông số chuyển hóa liên quan đến tăng calci máu như là nồng độ calci, phosphat và magnesi huyết thanh nên được theo dõi cẩn thận sau khi bắt đầu điều trị acid zoledronic. Nếu xảy ra hạ calci máu, hạ phosphat máu, hoặc hạ magnesi máu, liệu pháp bổ sung ngắn hạn có thể cần thiết. Những bệnh nhân tăng calci máu không điều trị thường bị suy thận, do đó cần theo dõi cẩn thận chức năng thận.

Những trường hợp hạ calci máu nặng cần nhập viện đã được ghi nhận. Trong vài trường hợp, có thể gặp hạ calci máu đe dọa tính mạng.
Dung dịch truyền acid zoledronic 4 mg/5 ml chứa cùng hoạt chất như các sản phẩm acid zoledronic dùng trong chỉ định loãng xương. Những bệnh nhân đang được điều trị với dung dịch truyền acid zoledronic 4 mg/5 ml không được dùng các chế phẩm chứa acid zoledronic khác, hoặc dùng đồng thời với các bisphosphonat khác, do hiệu quả kết hợp của những tác nhân này hiện chưa được biết.
Thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg)/lọ, và về cơ bản được coi như là hoàn toàn không có natri.

Suy thận

Bệnh nhân bị TIH với bằng chứng suy thận nên được đánh giá cân nhắc kỹ xem lợi ích của điều trị acid zoledronic có vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra.

Cần cân nhắc khi quyết định điều trị bệnh nhân ung thư xương nhằm ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương do thuốc chỉ có hiệu quả điều trị sau 2-3 tháng.

Acid zoledronic có liên quan đến các báo cáo về suy chức năng thận. Những yếu tố có thể làm tăng khả năng suy chức năng thận bao gồm mất nước, suy thận trước đó, đa vòng của acid zoledronic và các bisphosphonat khác cũng như sử dụng các thuốc độc thận. Trong khi đó nguy cơ giảm đi với liều acid zoledronic 4 mg được truyền trên 15 phút, suy chức năng thận vẫn có thể xảy ra. Suy chức năng thận, tiến triển đến suy thận và thẩm phân thận đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sau khi dùng liều khởi đầu hoặc một liều đơn acid zoledronic. Tăng creatinin huyết thanh cũng xảy ra ở vài bệnh nhân dùng acid zoledronic lâu dài ở liều khuyến cáo nhằm ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương, mặc dù không thường xuyên.

Nên đánh giá mức creatinin huyết thanh của bệnh nhân trước mỗi liều acid zoledronic. Khi bắt đầu điều trị cho bệnh nhân ung thư xương kèm suy thận nhẹ đến trung bình, khuyến cáo dùng liều thấp acid zoledronic. Nên ngưng sử dụng acid zoledronic ở những bệnh nhân có bằng chứng cho thấy suy giảm chức năng thận trong quá trình điều trị. Chỉ sử dụng acid zoledronic trở lại khi mức creatinin huyết thanh nằm trong giới hạn 10% của chỉ số bình thường (xem mục *Liều dùng và cách dùng*). Nên bắt đầu acid zoledronic trở lại với liều như trước khi ngưng điều trị.

Về những ảnh hưởng có thể có của bisphosphonat, kể cả acid zoledronic trên chức năng thận, thiếu dữ liệu an toàn lâm sàng ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (trong các thử nghiệm lâm

https://vnras.com/drug/

sàng được xác định như sau creatinin huyết thanh ≥400 µmol/l hoặc ≥4,5 mg/dl đối với bệnh nhân TIH, và ≥265 µmol/l hoặc ≥3,0 mg/dl đối với bệnh nhân bị ung thư và ung thư xương) và chỉ có dữ liệu dược động học hạn chế ở bị suy thận nặng (thanh thải creatinin < 30 ml/phút), không khuyến cáo sử dụng acid zoledronic cho bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Do có rất ít dữ liệu lâm sàng ở nhóm bệnh nhân suy gan nặng, không có khuyến cáo đặc biệt nào cho nhóm bệnh nhân này.

Hoại tử xương hàm

Hoại tử xương hàm (ONJ) đã được ghi nhận xảy ra không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng và khi lưu hành ở những bệnh nhân đang điều trị với acid zoledronic.
Bắt đầu điều trị hoặc đợt điều trị nên hoãn lại ở những bệnh nhân bị tổn thương mô mềm hở chưa lành ở miệng, trừ khi trong những tình huống cấp cứu. Nên cân nhắc khám răng cùng với các biện pháp phòng ngừa thích hợp trước khi điều trị với bisphosphonat ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đồng thời.
Những yếu tố nguy cơ sau nên được cân nhắc khi đánh giá nguy cơ phát triển ONJ của mỗi người:

- Hiệu lực của bisphosphonat (nguy cơ cao hơn đối với các chất có hoạt tính cao), đường dùng (nguy cơ cao hơn khi dùng đường tiêm) và liều tích lũy bisphosphonat.
- Ung thư, các bệnh khác đi kèm (như thiếu máu, bệnh máu đông, nhiễm khuẩn), hút thuốc
- Các trị liệu đồng thời: hóa trị, ức chế tạo mạch (xem mục *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*) xạ trị đầu và cổ, corticosteroid.
- Tiền sử bệnh về răng, vệ sinh răng miệng kém, bệnh quanh răng, phẫu thuật răng xâm lấn (ví dụ nhổ răng) và răng giả không phù hợp.

Nên khuyến khích tất cả bệnh nhân duy trì vệ sinh răng miệng tốt, kiểm tra răng định kỳ và báo cáo ngay khi có bất kỳ triệu chứng nào ở miệng như bệnh răng, đau hoặc sưng, hoặc đau không chữa khỏi hoặc chảy mũ trong thời gian điều trị với acid zoledronic.

Trong lúc điều trị, phẫu thuật nha khoa xâm lấn chỉ được thực hiện sau khi cân nhắc cẩn thận và tránh thực hiện cận với điều trị acid zoledronic. Đối với những bệnh nhân bị hoại tử xương hàm trong khi điều trị bisphosphonat, phẫu thuật có thể làm nặng thêm tình trạng hoại tử xương hàm. Những bệnh nhân cần phẫu thuật nha khoa, chưa có đủ dữ liệu cho thấy ngừng điều trị bisphosphonat làm giảm nguy cơ bị hoại tử xương hàm. Kế hoạch kiểm soát đối với những bệnh nhân có khả năng hoại tử xương hàm nên được thiết lập dựa trên sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ điều trị và một nha sĩ hoặc bác sĩ phẫu thuật chuyên về hoại tử xương hàm. Nên cân nhắc tạm thời ngừng điều trị acid zoledronic cho đến khi tình trạng bệnh được giải quyết và các yếu tố nguy cơ giảm bớt khi có thể.

Đau cơ xương

Theo kinh nghiệm, đau cơ và /hoặc đau khớp và đau xương đôi khi mất khả năng và nặng thường được ghi nhận ở những bệnh nhân đang dùng acid zoledronic. Tuy nhiên, những báo cáo như vậy không thường xuyên. Thời gian xuất hiện triệu chứng biến đổi từ 1 ngày đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết bệnh nhân triệu chứng giảm đi khi ngừng điều trị. Một nhóm nhỏ những bệnh nhân này tái phát các triệu chứng khi sử dụng lại thuốc đó hoặc một bisphosphonat khác.

Gãy xương đùi không điển hình

Đã có các báo cáo về gãy dưới mấu chuyển và thân xương đùi không điển hình trên bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonat, chủ yếu ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bệnh loãng xương. Gãy ngang xương hoặc xiên ngắn có thể xảy ra bất kỳ nơi nào dọc theo xương đùi từ dưới mấu chuyển nhỏ đến trên lồi cầu xương đùi. Những chỗ gãy xương này xảy ra sau chấn thương rất nhẹ hoặc không có chấn thương và một số bệnh nhân chỉ bị đau bắp đùi hoặc đau háng, thường kèm những đặc điểm hình ảnh của gãy xương động vài tuần hoặc vài tháng trước

https://vnras.com/drug/

khi bị gãy xương đùi hoàn toàn. Gãy xương thường ở hai bên; vì thế cần kiểm tra xương đùi bên đối diện ở những bệnh nhân điều trị bằng bisphosphonat đã gãy thân xương đùi một bên. Đã có các báo cáo về việc khó chữa lành các chỗ gãy xương này. Cần xem xét ngưng điều trị bisphosphonat ở những bệnh nhân nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình, dựa trên đánh giá lợi ích - rủi ro ở từng cá nhân.

Trong quá trình điều trị với bisphosphonat, bệnh nhân nên được tư vấn để thông báo bất kỳ triệu chứng đau ở bắp đùi, hông hoặc háng và bất kỳ bệnh nhân nào có biểu hiện các triệu chứng như vậy phải được đánh giá như một trường hợp gãy xương đùi không hoàn toàn.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Trong các nghiên cứu lâm sàng, acid zoledronic được dùng phối hợp với các thuốc thường dùng chữa ung thư, thuốc lợi niệu, kháng sinh và thuốc giảm đau mà không thấy có tương tác rõ ràng xảy ra. Acid zoledronic không kết hợp với protein huyết tương rõ ràng và trong *in vitro* không ức chế enzym P450 trên người (xem mục *Dược động học*), nhưng chưa có nghiên cứu tương tác lâm sàng chính thức được thực hiện.

Cần thận trọng khi dùng bisphosphonat cùng kháng sinh aminoglycosid, vì 2 loại thuốc này có tác dụng hiệp đồng, làm giảm nồng độ calci trong huyết thanh kéo dài quá thời hạn cần thiết.

Cũng cần thận trọng khi dùng acid zoledronic với những thuốc có độc tính với thận. Cần chú ý đến khả năng giảm magnesi máu xảy ra trong thời gian điều trị.

Với bệnh nhân đa u tủy, nguy cơ rối loạn chức năng thận có thể tăng lên khi acid zoledronic được dùng phối hợp với thalidomid.

Các báo cáo về hoại tử xương hàm đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị với acid zoledronic phối hợp với các thuốc kháng tân tạo mạch.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Không có đầy đủ thông tin về việc dùng acid zoledronic ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật với acid zoledronic cho thấy có độc tính sinh sản. Chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với con người. Không nên dùng acid zoledronic trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ acid zoledronic có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Chống chỉ định dùng acid zoledronic ở phụ nữ cho con bú (xem mục *Chống chỉ định*).

Khả năng sinh sản

Acid zoledronic được đánh giá có khả năng gây tác dụng không mong muốn đối với khả năng sinh sản của cha mẹ và thế hệ F1 ở chuột cống. Việc gây tác dụng dược lý quá mức của acid zoledronic được coi là có liên quan đến sự ức chế hấp thu calci của xương, dẫn đến hạ calci máu ở tháng cuối của thời kỳ mang thai hoặc vài tháng đầu sau khi sinh – một ảnh hưởng của nhóm bisphosphonat, đẻ khó và kết thúc sớm nghiên cứu. Do đó, những tác dụng không mong muốn này ngăn việc xác định ảnh hưởng cuối cùng của acid zoledronic lên khả năng sinh sản ở người.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Phản ứng không mong muốn của thuốc như chóng mặt và buồn ngủ, có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc; do đó nên thận trọng khi dùng acid zoledronic khi đang lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Trong vòng ba ngày sau khi dùng acid zoledronic 4 mg, đã có báo cáo thường gặp về một phản ứng giai đoạn cấp tính, với các triệu chứng bao gồm đau xương, sốt, mệt mỏi, đau khớp, đau cơ và ớn lạnh, các triệu chứng này thường hết trong vòng một vài ngày (xem Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn).

https://vnras.com/drug/

Sau đây là các phản ứng bất lợi nghiêm trọng của thuốc đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng acid zoledronic 4 mg trong các chỉ định đã được phê duyệt là: suy giảm chức năng thận, hoại tử xương hàm, phản ứng giai đoạn cấp, giảm calci máu, phản ứng bất lợi ở mắt, rung nhĩ, sốc phản vệ. Tần suất của mỗi phản ứng bất lợi này được trình bày ở Bảng 6.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại của thuốc

Các tác dụng không mong muốn sau đây, được liệt kê ở Bảng 6, được thống kê từ các nghiên cứu lâm sàng và báo cáo sau khi điều trị lâu dài chủ yếu với acid zoledronic 4 mg:

Bảng 6

Các tác dụng phụ được sắp xếp theo tần suất, trước hết là thường gặp nhất, căn cứ vào quy ước sau đây: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100, < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000, < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000, < 1/1.000), rất hiếm gặp (< 1/10.000), không rõ tỷ lệ (không thể tính được từ các dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết		
	Thường gặp:	Thiếu máu
	Ít gặp:	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu
	Hiếm gặp:	Giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ miễn dịch		
	Ít gặp:	Phản ứng quá mẫn
	Hiếm gặp:	Phù mạch thần kinh
Rối loạn tâm thần		
	Ít gặp:	Lo âu, rối loạn giấc ngủ
	Hiếm gặp:	Lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh		
	Thường gặp:	Nhức đầu
	Ít gặp:	Choáng váng, dị cảm, rối loạn vị giác, giảm xúc giác, run, buồn ngủ
Rối loạn mắt		
	Thường gặp:	Viêm kết mạc
	Ít gặp:	Mờ mắt, viêm củng mạc, viêm ổ mắt
	Rất hiếm:	Viêm màng mạch nho, viêm thượng củng mạc
Rối loạn tim		
	Ít gặp:	Tăng huyết áp, hạ huyết áp, rung nhĩ, hạ huyết áp dẫn đến ngất xỉu hoặc trụy tuần hoàn
	Hiếm gặp:	Nhịp tim chậm

https://vnras.com/drug/

Rối loạn hô hấp, trung thất và ngực		
	Ít gặp:	Khó thở, ho, co thắt phế quản
	Hiếm gặp:	Bệnh phổi mô kẽ
Rối loạn tiêu hóa		
	Thường gặp:	Buồn nôn, nôn, chán ăn
	Ít gặp:	Tiêu chảy, táo bón, đau bụng, khó tiêu, viêm miệng, khô miệng
Rối loạn da và mô dưới da		
	Ít gặp:	Ngứa, phát ban (bao gồm ban đỏ và ban dát), tăng tiết mồ hôi
Rối loạn mô lien kết và cơ xương		
	Thường gặp:	Đau xương, đau cơ, đau khớp, đau toàn thân
	Ít gặp:	Đau cơ, hoại tử xương hàm
Rối loạn thận và tiết niệu		
	Thường gặp:	Suy thận
	Ít gặp:	Suy thận cấp, tiểu ra máu, protein niệu.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm		
	Thường gặp:	Sốt, hội chứng giống cúm (bao gồm: mệt mỏi, rét run, khó chịu, đỏ bừng mặt)
	Ít gặp:	Suy nhược, phù ngoại biên, phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm: đau, kích ứng, sưng, cứng chỗ tiêm), đau ngực, tăng thể trọng, phản ứng phản vệ/ sốc, nổi mề đay
Rối loạn chuyển hóa		
	Rất thường gặp:	Giảm phosphat máu
	Thường gặp:	Tăng creatinin và urê trong máu, giảm calci máu
	Ít gặp:	Giảm magnesi máu, giảm kali máu.
	Hiếm gặp:	Tăng kali máu, tăng natri máu

Mô tả các phản ứng có hại điển hình

Suy chức năng thận

Acid zoledronic 4 mg có liên quan đến các báo cáo suy chức năng thận. Trong một phân tích gộp dữ liệu an toàn từ các thử nghiệm đăng ký của acid zoledronic nhằm ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương ở những bệnh nhân ung thư tiến triển liên quan đến xương, tần suất của

https://vnras.com/drug/

các biến cố suy chức năng thận bị nghi ngờ là có liên quan đến acid zoledronic (phản ứng có hại) là như sau: đa u tủy (3,2%), ung thư tuyến tiền liệt (3,1%), ung thư vú (4,3%), các khối u ở phổi và các u rắn khác (3,2%). Các yếu tố có thể làm tăng khả năng hư hại chức năng thận bao gồm mất nước, trước đó đã bị suy thận, điều trị nhiều đợt bằng acid zoledronic 4 mg hoặc các bisphosphonat khác, cũng như sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận hoặc truyền với thời gian ngắn hơn so với khuyến cáo. Suy giảm chức năng thận, tiến triển dẫn đến suy thận và lọc máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân sau khi dùng liều khởi đầu hoặc liều duy nhất acid zoledronic 4 mg (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*).

Hoại tử xương hàm

Hoại tử xương hàm (ONJ) đã được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân bị ung thư, điều trị bằng các thuốc ức chế hủy xương như acid zoledronic (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*). Nhiều bệnh nhân trong số này đang hóa trị và dùng corticoid và có dấu hiệu nhiễm khuẩn tại chỗ, bao gồm viêm xương-tủy. Phần lớn các báo cáo kể đến các bệnh nhân ung thư sau khi nhổ răng hoặc các phẫu thuật nha khoa khác.

Rung nhĩ

Trong một thử nghiệm có kiểm soát kéo dài 3 năm, ngẫu nhiên, mù đôi để đánh giá tính hiệu quả và an toàn của acid zoledronic 5 mg dùng 1 lần/năm so sánh với giả dược trong điều trị loãng xương sau mãn kinh (PMO), tỷ lệ tổng thể của rung nhĩ là 2,5% (96 trong số 3.862) ở bệnh nhân dùng acid zoledronic 5 mg và 1,9% (75 trong số 3.852) ở bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ tác dụng phụ rung nhĩ nặng là 1,3% (51 trong số 3.862) ở bệnh nhân dùng acid zoledronic 5 mg và 0,6% (22 trong số 3.852) ở bệnh nhân dùng giả dược. Sự mất cân bằng được quan sát thấy trong nghiên cứu này không quan sát thấy trong các thử nghiệm khác với acid zoledronic, kể cả những thử nghiệm với acid zoledronic 4 mg mỗi 3 đến 4 tuần trên bệnh nhân ung thư. Vẫn chưa biết cơ chế gây tăng tỷ lệ rung nhĩ chỉ có riêng trong thử nghiệm lâm sàng này.

Phản ứng giai đoạn cấp

Phản ứng giai đoạn cấp tính là một tập hợp nhiều triệu chứng gồm có sốt, đau cơ, nhức đầu, đau chi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và đau khớp. Thời gian khởi phát là ≤ 3 ngày sau khi truyền acid zoledronic 4 mg, và phản ứng này cũng được gọi bằng thuật ngữ triệu chứng "giống cúm" (flu-like) hoặc "hậu liều" (post-dose).

Gãy xương đùi không điển hình

Trong suốt quá trình sử dụng thuốc, các phản ứng sau đây đã được báo cáo (hiếm): gãy dưới mấu chuyển và thân xương đùi không điển hình (phản ứng không mong muốn của nhóm bisphosphonat).

Các phản ứng có hại liên quan đến hạ calci huyết

Hạ calci huyết là một nguy cơ quan trọng đã được xác định với acid zoledronic trong các chỉ định đã được duyệt. Dựa trên tổng kết của cả thử nghiệm lâm sàng và các trường hợp sau lưu hành, có đủ bằng chứng hỗ trợ mối liên quan giữa điều trị acid zoledronic, biến cố hạ calci huyết đã được ghi nhận và phát triển thứ phát của chứng loạn nhịp tim. Hơn nữa, có bằng chứng về mối liên quan giữa hạ calci huyết và các biến cố thần kinh thứ phát được ghi nhận trong những trường hợp này bao gồm động kinh, giảm cảm giác và co cứng cơ (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng*).

Báo cáo phản ứng có hại

Báo cáo phản ứng có hại của thuốc sau khi cho phép lưu hành rất quan trọng. Giúp theo dõi liên tục cân bằng nguy cơ/ lợi ích của thuốc. Các chuyên gia y tế phải báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

**** Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.***

https://vnras.com/drug/

QUÁ LIỀU

Kinh nghiệm lâm sàng về quá liều acid zoledronic cấp tính còn hạn chế. Việc nhầm lẫn khi dùng acid zoledronic liều lên tới 48 mg đã được báo cáo. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân dùng liều cao hơn liều khuyến cáo (xem mục *Liều dùng và cách dùng*), vì đã có báo cáo về suy chức năng thận (bao gồm suy thận) và bất thường về các chất điện giải trong huyết thanh (bao gồm calci, phospho và magnesi). Trong trường hợp hạ calci máu, nên truyền calci gluconat khi có chỉ định lâm sàng.

TƯƠNG KỴ

Không pha trộn dược phẩm này với các loại thuốc khác ngoại trừ những thuốc ghi trong mục *Thận trọng đặc biệt khi loại bỏ và xử lí.*

Không được pha trộn acid zoledronic với các dung dịch truyền chứa calci hoặc cation hóa trị hai, như dung dịch Lactated Ringer, và phải truyền bằng đường truyền riêng không chung với các thuốc khác.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI LOẠI BỎ VÀ XỬ LÍ

Phải tuân thủ các biện pháp vô trùng trong quá trình chuẩn bị dịch truyền. Chỉ dùng một lần duy nhất. Chỉ sử dụng khi dung dịch trong suốt, không màu và không có tiểu phân lạ.

Trước khi dùng, phải pha loãng 5,0 ml acid zoledronic đậm đặc trong lọ hoặc lượng rút ra của dung dịch đậm đặc với 100 ml dung dịch tiêm truyền không có calci (dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%) và dung dịch glucose 50 mg/ml (5%)). Nếu bảo quản lạnh, phải để dung dịch trở về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

Các nghiên cứu sử dụng chai thủy tinh cũng như các loại túi nhựa chứa dịch truyền khác và dây truyền dịch làm từ polyvinylclorid, polyethylen và polypropylen (đã làm đầy bằng dung dịch natri clorid 0,9% kl/tt hoặc dung dịch glucose 5% kl/tt), không cho thấy tương kỵ với acid zoledronic.

Phần còn lại sau khi dùng của thuốc hoặc chất thải phải được loại bỏ theo như quy định của địa phương.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. Không đông lạnh.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi pha loãng: Độ ổn định về mặt lý hoá trong quá trình sử dụng đã được chứng minh. Dung dịch acid zoledronic ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 2°C – 8°C sau khi pha loãng trong 100 ml dung dịch natri clorid 9 mg/ml (0,9%) hoặc dung dịch glucose 50 mg/ml (5%).

Xét về mặt vi sinh, nên sử dụng ngay thuốc đã pha loãng trừ khi phương pháp mở và pha loãng loại trừ được nguy cơ nhiễm khuẩn. Nếu không sử dụng ngay, việc lưu trữ chờ sử dụng và các điều kiện bảo quản khác thuộc trách nhiệm người sử dụng.

**** Không dùng thuốc hết hạn sử dụng.***

ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ, 4 lọ hoặc 10 lọ.

Lọ: lọ nhựa 5 ml làm từ polymer trong suốt, không màu với nút cao su bromobutyl phủ fluoropolymer, nắp nhôm và dây kéo nhựa.

Nhà sản xuất và Chủ sở hữu Giấy phép lưu hành:
DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY
21 km National Road Athens-Lamia, 14568 Krioneri, Athens, Hy Lạp.

Nhà phân phối:
CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC (BIVID CO., LTD.)
62/36 Trương Công Định, Phường 14, Quận Tân Bình, Tp. Hồ Chí Minh.

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