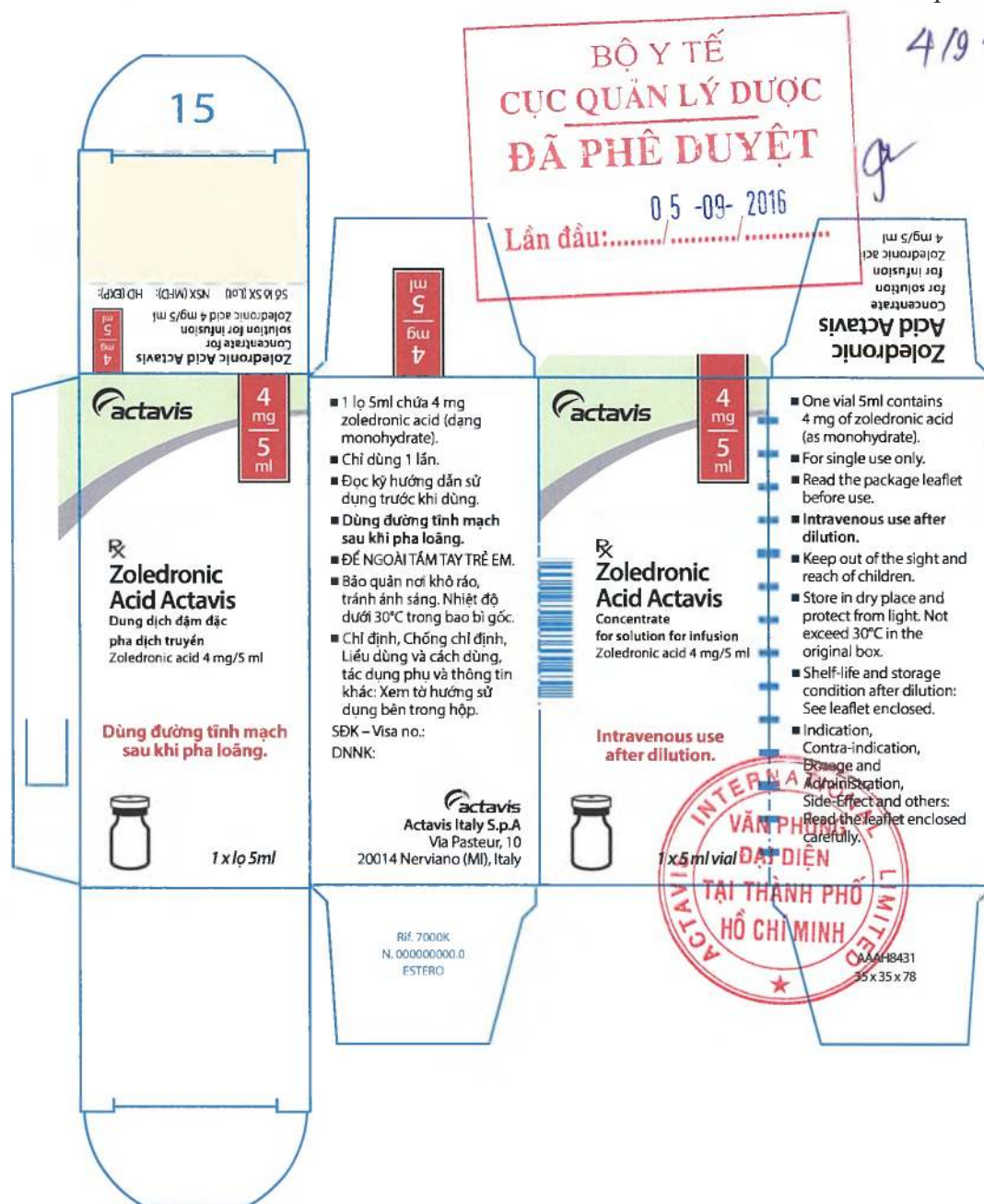


4/9 4

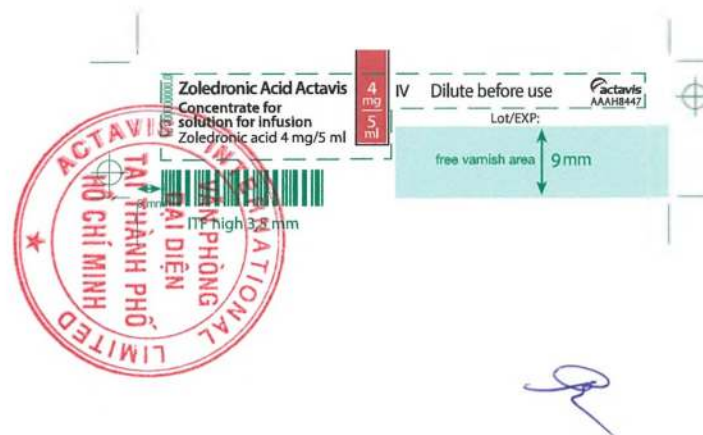


Zoledronic Acid 4mg/5ml Concentrate for solution for infusion, 1 vial, Vial Carton, Vietnam			
 creating value in pharmaceuticals @awstudio@actavis.co.uk	item no:	AAAH8431	dimensions: 35/35/78 mm
	print proof no:	3	pharmacode:
	origination date:	09.04.2015	min pt size: 6 pt
	originated by:	I. Antonova	
approved for print/date 	revision date:	27.04.2015	Technical Approval
	revised by:	I. Antonova	date sent: 09.04.2015
	supplier:	Nerviano	technically app. date*: 20.04.2015
			colours/plates
			1. black
			2. pms 372
			3. pms 485
			4. pms 877
			5.
			6.
			Non Printing Colours
			1. profile
			2. varnish free
			3.

* Please note the technical approval is provided by the supplier and is valid on the date indicated. Any technical changes made by the supplier after approval are not the responsibility of the Artwork Studio.

@@Act_bs1_20.01.2015@@

LABEL 67 X 17 mm



Zoledronic Acid 4mg/5ml Concentrate for solution for infusion, 1 vial, Vial Label, Vietnam			colours/plates 1. black 2. pms 485 3. 4. 5. 6. Non Printing Colours 1. profile 2. 3.
 creating value in pharmaceuticals @ awstudio@actavis.co.uk	item no: AAAH8447	dimensions: 67/17 mm	
	print proof no: 1	pharmacode:	
	origination date: 09.04.2015	min pt size: 5,5 pt	
	originated by: I. Antonova	Technical Approval	
	revision date:	date sent: 09.04.2015	
revised by:	technically app. date*:		
approved for print/date 	supplier: Nerviano		

* Please note the technical approval is provided by the supplier and is valid on the date indicated.
Any technical changes made by the supplier after approval are not the responsibility of the Artwork Studio.

Bs1

market

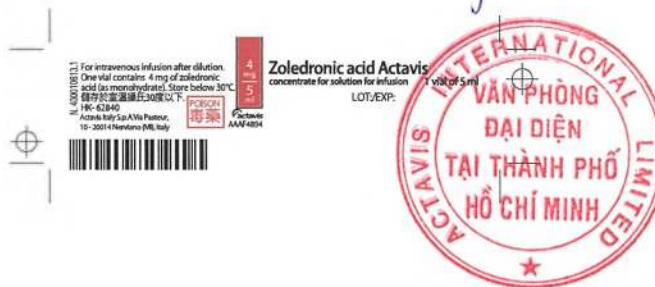
plant

Oktafia
na
Prihant
ari

Digitally signed by
Oktafia
Prihantari
DN: cn=Oktafia
Prihantari, o, ou,
email=OPrihantari
@actavis.com,
c=ID
Date: 2014.07.22
13:36:09 +07'00'

enrico
bocch
ini

Digitally signed by
enrico bocchini
DN: cn=enrico
bocchini, o=ACTAVIS
- ITALY, ou=MM/
ARTWORKS,
email=EBOCCHINI@
ACTAVIS.COM, c=IT
Date: 2014.07.17
08:41:06 +02'00'



08-07-2014

N. 400010813.1 - BWR -0,05 - 67 x 17

Zoledronic acid 4mg 5ml (0-08mg/ml) - Hong Kong			colours/plates
 t 0044 1271 311400 f 0044 1271 311449 @ artworkstudio@actavis.co.uk	item no: AAAF4894	dimensions: 67x17	1. black 
	print proof no: 5	pharmacode:	2. PMS 485 
	origination date: 27.06.13	min pt size:	3.
	originated by: R.Paul		4.
	revision date: 12.05.14		5.
revised by: R.Paul		6.	Non Printing Colours
supplier: Nerviano			1. Profile
Technical Approval date sent: 27.06.13 technically app. date:			2. Varnish Free
approved for print/date			3.

Cod. 04785/1

@_@Act_ bsI_ 20.01.2015@_@

Cod. 04784/1

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.



ZOLEDRONIC ACID ACTAVIS 4mg/5ml

Dung dịch đậm đặc pha dịch truyền tĩnh mạch

1. TÊN THUỐC

Zoledronic Acid Actavis 4mg/5ml, dung dịch đậm đặc pha dịch truyền tĩnh mạch.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

1 lọ 5 ml dung dịch đậm đặc chứa 4 mg zoledronic acid (dạng monohydrate).

Danh sách tá dược đầy đủ, xem mục 6.1

3. DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền tĩnh mạch.

Dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền không màu, trong.

4. THÔNG TIN LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

- Phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương (gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy xương, xạ trị hoặc phẫu thuật xương, hoặc tăng canxi huyết gây ra do khối u) ở người trưởng thành với bệnh lý ác tính tiến triển liên quan đến xương.

- Điều trị tăng canxi huyết gây ra do khối u ở người trưởng thành (TIH).

4.2 Liều dùng và cách dùng

Zoledronic acid Actavis chỉ nên được chỉ định và sử dụng bởi những bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng bisphosphonate đường tĩnh mạch

Liều dùng

Phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương ở bệnh nhân có bệnh lý ác tính 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 có bệnh lý ác tính tiến triển liên quan đến xương là 4 mg zoledronic acid mỗi 3-4 tuần. Bệnh nhân nên được bổ sung thêm canxi đường uống 500 mg và 400 IU vitamin D mỗi ngày.

Quyết định điều trị cho bệnh nhân di căn xương nên lưu ý rằng hiệu quả điều trị lần đầu là 2-3 tháng.

Điều trị TIH

Liều khuyến cáo trong tăng canxi huyết (nồng độ calci huyết thanh hiệu chỉnh albumin ≥ 12.0 mg/dl hoặc 3.0 mmol/l) dùng liều đơn 4 mg zoledronic acid.

Suy thận

TIH

Điều trị Zoledronic acid Actavis ở những bệnh nhân TIH có suy thận nặng chỉ được cân nhắc sau khi đã đánh giá nguy cơ và lợi ích của việc điều trị. Trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có creatinine huyết thanh > 400 micromol/l hoặc > 4.5 mg/dl được loại

trừ. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân TIH có creatinine huyết thanh < 400 micromol/l hoặc < 4.5 mg/dl.

Phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương ở bệnh nhân có bệnh lý ác tính tiến triển liên quan đến xương:

Khi bắt đầu điều trị với zoledronic acid Actavis ở bệnh nhân đa u tủy hoặc tổn thương di căn xương từ khối u đặc, cần xác định creatinine huyết thanh và độ thanh thải creatinin (CLcr). CLcr được tính từ creatinine huyết thanh bằng cách sử dụng công thức Cockcroft - Gault. Zoledronic acid Actavis không được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng trước khi bắt đầu điều trị (CLcr < 30 ml/phút). Trong các thử nghiệm lâm sàng với zoledronic acid, bệnh nhân có creatinine huyết thanh > 265 micromol/l hoặc > 3.0 mg/dl được loại trừ.

Ở những bệnh nhân di căn xương có biểu hiện suy thận nhẹ đến trung bình trước khi bắt đầu điều trị, (CLcr 30-60 ml/phút), liều khuyến cáo của Zoledronic acid Actavis như sau:

Độ thanh thải creatinine trước khi điều trị (ml/min)	Liều khuyến cáo của Zoledronic acid Actavis*
> 60	4.0 mg
50-60	3.5 mg*
40-49	3.3 mg*
30-39	3.0 mg*

* Liều dùng được tính toán giả định AUC mục tiêu là 0.66 (mg•giờ/l) (CLcr = 75 ml / phút). Giảm liều cho bệnh nhân suy thận được dự kiến sẽ đạt được AUC tương tự như ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 75 ml/phút.

Sau khi bắt đầu điều trị, nên đo creatinine huyết thanh trước mỗi liều Zoledronic acid Actavis và nên giảm liều điều trị nếu chức năng thận đã bị suy giảm. Trong các thử nghiệm lâm sàng, suy thận được xác định như sau:

- Đối với những bệnh nhân có creatinine huyết thanh trước khi điều trị bình thường (<1,4 mg/dl hay <124 micromol/l), tăng 0,5 mg/dl hoặc 44 micromol/l;
- Đối với bệnh nhân có creatinine trước khi điều trị bất thường (> 1,4 mg/dl hay > 124 micromol/l), tăng 1,0 mg/dl hoặc 88 micromol/l.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chỉ tiếp tục điều trị zoledronic acid khi nồng độ creatinin trở về trong vòng 10% giá trị ban đầu. Nên tiếp tục điều trị ở liều tương tự như trước khi ngưng điều trị.

Bệnh nhi

Hiệu lực và độ an toàn của zoledronic acid ở bệnh nhi từ 1 đến 17 tuổi chưa được xác lập.

Cách dùng

Truyền tĩnh mạch

Dung dịch đậm đặc để pha dịch truyền tĩnh mạch Zoledronic acid Actavis 4 mg/5ml, pha thêm 100 ml, nên được sử dụng trong một đường truyền riêng trong khoảng thời gian tối thiểu 15 phút. Bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến vừa, nên giảm liều zoledronic acid.

Hướng dẫn giảm liều Zoledronic acid Actavis

Rút một lượng thuốc cần thiết phù hợp, 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

Hướng dẫn hoàn nguyên và pha loãng Zoledronic acid Actavis trước khi dùng, xem phần 6.6. Lượng dung dịch đậm đặc được rút ra phải được pha loãng thêm trong 100 ml dung dịch vô trùng NaCl 0.9% hoặc dung dịch glucose 5%. Nên được sử dụng trong một đường truyền riêng trong khoảng thời gian tối thiểu 15 phút.

Zoledronic acid Actavis không được trộn lẫn với canxi hoặc các dung dịch truyền khác có chứa cation hóa trị II như dung dịch Lactated Ringer, và nên được truyền trong một đường truyền riêng biệt.

Bệnh nhân phải được bù đủ nước trước và sau khi dùng Zoledronic acid Actavis.

4.3 Chống chỉ định

- Mẫn cảm với hoạt chất, các biphosphonate khác hoặc với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Đang cho con bú.

4.4 Thận trọng

Tổng quát

Nên đánh giá bệnh nhân trước khi sử dụng zoledronic acid để đảm bảo bệnh nhân đã được bù đủ nước.

Tránh bù nước quá mức ở bệnh nhân suy tim.

Nên theo dõi cẩn thận các thông số chuyển hóa chuẩn liên quan đến tăng canxi huyết, như nồng độ trong huyết thanh của canxi, phosphate, magne, trước khi khởi đầu liệu pháp zoledronic acid. Nếu xảy ra tình trạng giảm canxi huyết, giảm phosphate huyết, giảm magne huyết, cần các biện pháp bổ sung ngắn hạn. Bệnh nhân tăng canxi huyết không được điều trị thường có suy chức năng thận, do đó nên theo dõi sát chức năng thận.

Trường hợp hạ calci huyết nặng cần phải nhập viện đã được báo cáo. Trong một số trường hợp, hạ calci huyết đe dọa tính mạng có thể gặp phải.

Các sản phẩm khác có chứa zoledronic acid như thuốc điều trị loãng xương và điều trị bệnh Paget xương. Bệnh nhân đang điều trị với Zoledronic acid Actavis không nên điều trị đồng thời với các thuốc này hoặc bất kỳ bisphosphonate khác, do ảnh hưởng của việc kết hợp giữa các thuốc này là không rõ.

Suy thận

Bệnh nhân TIH và có bằng chứng suy giảm chức năng thận nên được đánh giá phù hợp về lợi ích và nguy cơ của việc điều trị bằng Zoledronic acid Actavis.

Quyết định để điều trị bệnh nhân có di căn xương để ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương nên cân nhắc hiệu quả điều trị liều đầu là 2-3 tháng.

Zoledronic acid, có thể làm tăng nguy cơ suy thận. Các yếu tố có thể làm tăng khả năng suy giảm chức năng thận bao gồm: mất nước, suy thận có sẵn, sử dụng nhiều chu kỳ zoledronic acid và bisphosphonates cũng như các thuốc gây độc thận khác. Trong khi nguy cơ được giảm với liều 4 mg zoledronic acid dùng trong hơn 15 phút, suy chức năng thận vẫn có thể xảy ra. Suy thận và lọc máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân sau khi dùng liều khởi đầu hoặc liều duy nhất 4mg zoledronic acid. Tăng creatinine huyết thanh cũng xảy ra ở một số bệnh nhân sử dụng zoledronic acid lâu dài ở liều khuyến cáo để phòng ngừa các biến cố liên quan đến xương, mặc dù ít thường xuyên hơn.

Bệnh nhân nên được đánh giá nồng độ creatinin huyết thanh trước mỗi liều Zoledronic acid Actavis. Khi bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có di căn xương và suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, nên giảm liều zoledronic acid. Ở những bệnh nhân có bằng chứng suy thận trong khi điều trị, nên ngưng zoledronic acid. Zoledronic acid Actavis chỉ nên được sử dụng lại khi creatinine huyết thanh trở về trong khoảng 10% nồng độ trước khi điều trị. Zoledronic acid Actavis nên được tiếp tục ở liều tương tự như liều trước khi ngưng điều trị.

Về ảnh hưởng của zoledronic acid trên chức năng thận, thiếu dữ liệu an toàn lâm sàng ở bệnh nhân suy thận nặng (trong các thử nghiệm lâm sàng được xác định là creatinine huyết thanh ≥ 400 micromol/l hoặc ≥ 4.5 mg/dl đối với bệnh nhân TIH và ≥ 265 micromol/l hoặc ≥ 3.0 mg/dl đối với bệnh nhân ung thư và di căn xương) trước khi điều trị và chỉ có dữ liệu được động học hạn chế ở những bệnh nhân suy thận nặng trước khi điều trị (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút), việc sử dụng Zoledronic acid Actavis không được khuyến cáo ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan

Do hạn chế dữ liệu ở bệnh nhân suy gan, không có khuyến cáo chuyên biệt cho những bệnh nhân này.

Hoại tử xương hàm

Hoại tử xương hàm (ONJ) đã được báo cáo ở những bệnh nhân, chủ yếu là những bệnh nhân ung thư được điều trị bằng các thuốc ức chế hủy xương, như zoledronic acid. Nhiều người trong số bệnh nhân này cũng được hóa trị và corticosteroid. Phần lớn các trường hợp được báo cáo có liên quan đến thủ thuật nha khoa như nhổ răng. Nhiều người đã có dấu hiệu nhiễm trùng tại chỗ bao gồm viêm tủy xương.

Nên cân nhắc các yếu tố nguy cơ sau đây khi đánh giá nguy cơ ONJ:

- Hiệu lực của bisphosphonate (nguy cơ cao hơn đối với các hợp chất có hiệu lực cao), đường sử dụng (nguy cơ cao với đường tĩnh mạch) và liều tích lũy.
- Ung thư, hóa trị, xạ trị, corticosteroid, thuốc lá.
- Tiền sử bệnh răng miệng, vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, thủ thuật nha khoa xâm lấn và răng giả không khớp.

Cân nhắc khám nha khoa và phòng ngừa thích hợp cần được xem xét trước khi điều trị bằng bisphosphonates ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đồng thời.

Trong khi điều trị, nên tránh các thủ thuật nha khoa xâm lấn nếu có thể. Đối với những bệnh nhân bị hoại tử xương hàm trong khi điều trị bằng bisphosphonate, phẫu thuật nha khoa có thể làm trầm trọng thêm tình trạng này. Đối với bệnh nhân cần thủ thuật nha khoa, không có bằng chứng cho thấy ngừng điều trị bisphosphonate làm giảm nguy cơ hoại tử xương hàm. Đánh giá lâm sàng của bác sĩ điều trị nên hướng dẫn bệnh nhân kế hoạch quản lý dựa trên đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với từng bệnh nhân.

Đau cơ xương khớp

Theo kết quả post-marketing, đau nặng và đôi khi mất khả năng xương, khớp và/hoặc cơ đã được báo cáo ở những bệnh nhân được chỉ định sử dụng zoledronic acid. Tuy nhiên, báo cáo này không thường xuyên. Thời gian khởi phát triệu chứng thay đổi từ một ngày đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết bệnh nhân giảm triệu chứng sau khi ngưng điều trị. Một số tái phát triệu chứng khi được điều trị lại với zoledronic acid hoặc bisphosphonate khác.

Gãy xương đùi không điển hình

Gãy xương đùi dưới mẫu chuyển và gãy thân xương không điển hình đã được báo cáo với liệu pháp bisphosphonate, chủ yếu ở những bệnh nhân điều trị loãng xương dài hạn. Gãy ngang hoặc chéo ngắn có thể xảy ra bất cứ nơi nào dọc theo xương đùi từ dưới

mẫu chuyển nhỏ đến ngay trên lõi cầu. Những gãy xương xảy ra sau một chấn thương nhẹ hoặc không có chấn thương và một số bệnh nhân đau đùi hoặc đau háng, thường đi kèm với đặc tính hình ảnh của gãy xương do stress, vài tuần đến vài tháng trước khi hiện diện gãy xương đùi. Gãy xương thường 2 bên, do đó nên kiểm tra xương đùi bên đối diện ở những bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonate có gãy thân xương đùi. Việc hồi phục chậm ở các dạng gãy xương này cũng đã được báo cáo. Nên cân nhắc ngưng bisphosphonate ở những bệnh nhân nghi ngờ gãy không điển hình, dựa trên đánh giá lợi ích/nguy cơ.

Trong khi bệnh nhân điều trị bisphosphonate, bệnh nhân nên báo cáo bất kỳ biểu hiện đau đùi, hông hoặc đau háng và bệnh nhân có các triệu chứng này phải được đánh giá gãy xương đùi không hoàn toàn

Zoledronic acid Actavis chứa natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri(23 mg) trong mỗi liều dùng, cơ bản là natri tự do.

4.5 Tương tác thuốc và các dạng tương tác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, zoledronic acid, được chỉ định sử dụng đồng thời với với các thuốc điều trị ung thư phổ biến, thuốc lợi tiểu, thuốc kháng sinh và thuốc giảm đau mà không có tương tác về lâm sàng. Zoledronic acid không gắn kết đáng kể với protein huyết tương và không ức chế enzyme P450 người in vitro, nhưng không có nghiên cứu tương tác lâm sàng chính thức được thực hiện.

Cần thận trọng khi sử dụng bisphosphonates với aminoglycoside, vì cả hai thuốc này có thể có tác dụng hợp đồng, làm giảm nồng độ canxi huyết thanh trong thời gian dài.

Cần thận trọng khi dùng Zoledronic acid Actavis với các thuốc có khả năng gây độc cho thận khác. Lưu ý khả năng giảm magne huyết trong thời gian điều trị.

Trong đa u tủy, dùng zoledronic acid kết hợp với thalidomide làm tăng nguy cơ rối loạn chức năng thận.

Báo cáo về ONJ đã được nhận ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời zoledronic acid và các thuốc chống tạo mạch.

4.6 Phụ nữ mang thai và cho con bú

Mang thai: Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng zoledronic acid ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật với zoledronic acid đã cho thấy độc tính sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn ở người là không rõ. Không nên sử dụng zoledronic acid trong thai kỳ.

Cho con bú: Không biết zoledronic acid có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Zoledronic acid Actavis bị chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng điều khiển tàu xe và vận hành máy móc

Các phản ứng bất lợi, như chóng mặt và buồn ngủ, có thể có ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc, do đó nên thận trọng với việc sử dụng Zoledronic acid Actavis khi lái xe và vận hành máy móc.

4.8 Tác dụng phụ

Sau đây là các nguy cơ quan trọng được xác định của zoledronic acid trong các chỉ dẫn đã được phê duyệt: Suy giảm chức năng thận, hoại tử xương hàm, phản ứng giai đoạn cấp tính, hạ calci máu, tác dụng phụ ở mắt, rung nhĩ, sốc phản vệ.

Rất thường gặp ($\geq 10\%$): Hạ phosphate huyết

Thường gặp ($\geq 0.1\%$, $< 10\%$) : Thiếu máu, đau đầu, viêm kết mạc, buồn nôn, nôn, chán ăn, đau xương, đau cơ, đau khớp, đau toàn thân, suy thận, sốt, hội chứng giả cúm (bao gồm mệt mỏi, rét run, khó chịu và đỏ bừng), tăng creatinin và urê huyết, hạ calci huyết.

Ít gặp ($\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$): Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, phản ứng quá mẫn, lo âu, rối loạn giấc ngủ, chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác, giảm cảm giác, tăng cảm giác, run, buồn ngủ, nhìn mờ, viêm củng mạc và hốc mắt, tăng huyết áp, hạ huyết áp, rung nhĩ, hạ

huyết áp dẫn đến ngất xỉu hoặc trụy mạch, khó thở, ho, co thắt phế quản, tiêu chảy, táo bón, đau bụng, khó tiêu, viêm miệng, khô miệng, ngứa, phát ban (bao gồm phát ban và phát ban điểm vàng), tăng tiết mồ hôi, chuột rút cơ, hoại tử xương hàm, suy thận cấp, tiểu máu, đạm niệu, suy nhược, phù ngoại biên, phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm đau, ngứa, sưng, chai cứng), đau ngực, tăng cân, phản ứng phản vệ/sốc, nổi mề đay, hạ magne máu, hạ kali máu.

Hiếm gặp ($\geq 0.001\%$, $< 0.01\%$): Giảm toàn bộ tế bào máu, phù mạch thần kinh, nhâm lẫn, nhịp tim chậm, bệnh phổi kẽ, tăng kali máu, tăng natri máu.

Rất hiếm ($< 0.0001\%$): Viêm màng bồ đào, viêm thượng củng mạc.

4.9 Quá liều

Kinh nghiệm lâm sàng với quá liều cấp tính của zoledronic acid còn hạn chế. Dùng nhầm liều lên đến 48 mg zoledronic acid đã được báo cáo. Bệnh nhân dùng liều cao hơn liều khuyến cáo nên được theo dõi cẩn thận, do suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận) và điện giải trong huyết thanh (bao gồm canxi, photpho và magiê) bất thường đã được quan sát. Trong trường hợp hạ calci máu, dùng dịch truyền calci gluconat theo chỉ định lâm sàng.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Phân nhóm điều trị: thuốc điều trị bệnh xương, bisphosphonates,

ATC Code: **M05BA08**.

Zoledronic acid thuộc nhóm bisphosphonates và hoạt động chủ yếu trên xương. Là chất ức chế tiêu xương của hủy cốt bào.

Hoạt động chọn lọc của bisphosphonates trên xương dựa trên ái lực cao của chúng với chất khoáng của xương, nhưng cơ chế chính xác dẫn đến sự ức chế hoạt động hủy cốt bào vẫn chưa rõ ràng. Trong nghiên cứu dài hạn ở động vật, zoledronic acid ức chế hủy xương mà không ảnh hưởng xấu đến sự hình thành, tạo khoáng hoặc hóa tính của xương.

Ngoài việc ức chế hủy xương, zoledronic acid còn một số đặc tính chống khối u có thể đóng góp vào hiệu quả chung trong việc điều trị bệnh di căn xương. Các đặc tính sau đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng:

- In vivo: Ức chế hủy xương của hủy cốt bào, làm thay đổi vi môi trường xương, làm cho nó ít có lợi cho sự phát triển tế bào ung thư, hoạt tính chống tạo mạch và hoạt tính chống đau.

- In vitro: Ức chế sự tăng sinh hủy cốt bào, hoạt tính kìm hãm và chết theo chương trình trực tiếp trên tế bào ung thư, có tác dụng kìm hãm hiệp đồng với các thuốc chống ung thư khác, hoạt tính chống xâm lấn.

5.2 Đặc tính dược động học

Truyền liều đơn và đa liều trong 5 và 15 phút 2, 4, 8 và 16 mg zoledronic acid ở trong 64 bệnh nhân di căn xương mang lại các dữ liệu dược động học sau đây, đây là liều độc lập.

Sau khi bắt đầu truyền dung dịch zoledronic acid, nồng độ zoledronic acid trong huyết tương tăng nhanh, đạt nồng độ đỉnh vào cuối giai đoạn truyền, sau đó giảm nhanh chóng đến $< 10\%$ nồng độ đỉnh sau 4 giờ và $< 1\%$ nồng độ đỉnh sau 24 giờ, thời gian tiếp theo, nồng độ rất thấp không quá $0,1\%$ nồng độ đỉnh trước khi truyền zoledronic acid lần thứ hai vào ngày thứ 28.

Zoledronic acid dùng đường truyền tĩnh mạch thải trừ bằng một quá trình ba pha: mất hai pha nhanh từ hệ tuần hoàn, với thời gian bán thải $t_{1/2\alpha}$ 0.24 và $t_{1/2\beta}$ 1.87 giờ, tiếp theo là

pha thải trừ kéo dài với một thời gian bán thải $t_{1/2}$ 146 giờ. Không có tích tụ của acid zoledronic trong huyết tương sau khi dùng nhiều liều cho mỗi 28 ngày. Zoledronic acid không được chuyển hóa và bài tiết ở dạng không đổi qua thận. Trong 24 giờ đầu tiên, $39 \pm 16\%$ liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu, trong khi phần còn lại được gắn kết chủ yếu với mô xương.

Từ mô xương nó được phóng thích rất chậm trở lại vào hệ tuần hoàn và đào thải qua thận. Độ thanh lọc toàn cơ thể là $5,04 \pm 2,5$ l/giờ, độc lập với liều dùng, và không bị ảnh hưởng bởi giới tính, tuổi tác, chủng tộc, và trọng lượng cơ thể. Tăng thời gian truyền từ 5 phút đến 15 phút làm giảm 30% nồng độ zoledronic acid vào cuối giai đoạn truyền dịch, nhưng không ảnh hưởng trên diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian.

Như các bisphosphonate khác, có sự thay đổi cao trong các thông số dược động học giữa các bệnh nhân.

Không có dữ liệu dược động học của zoledronic acid ở bệnh nhân tăng calci huyết hoặc bệnh nhân suy gan. Zoledronic acid không ức chế enzym P450 ở người trong in vitro, cho thấy không có chuyển hóa và trong các nghiên cứu động vật <3% liều dùng được tìm thấy trong phân, cho thấy vai trò của chức năng gan không liên quan đến dược động học của zoledronic acid.

Độ thanh thải thận của zoledronic acid có tương quan với độ thanh thải creatinin, độ thanh thải thận tương ứng $75 \pm 33\%$ độ thanh thải creatinine, cho thấy trung bình 84 ± 29 ml/phút (khoảng 22-143 ml / phút) ở trong nghiên cứu từ 64 bệnh nhân ung thư. Phân tích cho thấy đối với một bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 20 ml/phút (suy thận nặng), hoặc 50 ml/phút (suy thận mức độ trung bình), độ thanh thải dự đoán tương ứng của zoledronic acid là 37% hoặc 72%, tương ứng, trong đó một bệnh nhân cho thấy độ thanh thải creatinine 84 ml/phút. Dữ liệu dược động học hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).

Zoledronic acid cho thấy không có mối quan hệ cho các thành phần tế bào máu và liên kết với protein huyết tương thấp (khoảng 56%) và không phụ thuộc vào nồng độ acid zoledronic.

6. THÔNG TIN THUỐC

6.1 Danh sách tá dược

Mannitol, Sodium citrate, nước pha tiêm.

6.2 Tương kỵ

Để tránh tương kỵ, dung dịch đậm đặc để pha truyền zoledronic acid Actavis 4 mg/5ml được pha loãng với dung dịch NaCl 0.9% hoặc dung dịch glucose 5%.

Không được pha dung dịch này với Calci hoặc các dung dịch chứa cation hóa trị 2 khác như dung dịch Ringer lactate, và nên truyền trong một đường truyền riêng.

6.3 Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch sau khi pha loãng:

Độ ổn định hóa-lý trong sử dụng đã được chứng minh trong 24 giờ ở $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ và 25°C sau khi pha loãng trong 100 ml dung dịch NaCl 0.9% hoặc 100 ml dung dịch glucose 5%. Từ quan điểm của vi sinh, dung dịch truyền nên được sử dụng ngay sau khi pha loãng. Nếu không được sử dụng ngay lập tức, thời gian lưu trữ để sử dụng và điều kiện trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và thông thường không kéo dài quá 24 giờ ở $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Nếu bảo quản lạnh, dung dịch này phải đạt được nhiệt độ phòng trước khi dùng.

6.4. Bảo quản:

Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C trong bao bì gốc.

6.5 Đóng gói

Hộp 1 lọ.

6.6 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt để xử lý và xử lý khác

Trước khi sử dụng, 5 ml dung dịch đậm đặc Zoledronic acid Actavis từ một lọ hoặc thể tích dung dịch đậm đặc được rút ra theo yêu cầu phải được pha loãng thêm với 100 ml dung dịch tiêm truyền không chứa Canxi (Dung dịch NaCl 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%).

Thông tin bổ sung về xử lý Zoledronic acid Actavis, bao gồm hướng dẫn chuẩn bị giảm liều, được quy định tại mục 4.2.

Kỹ thuật vô trùng phải được tuân thủ trong quá trình chuẩn bị truyền dịch. Không pha chung với sản phẩm khác.

Chỉ sử dụng khi dung dịch không lẫn tạp chất hoặc đổi màu.

Không nên vứt bỏ phần Zoledronic acid Actavis không sử dụng qua hệ thống nước thải sinh hoạt.

Bất kỳ sản phẩm thuốc không sử dụng hoặc vật liệu phế thải phải được xử lý phù hợp với yêu cầu của địa phương.

7. TIÊU CHUẨN:

Nhà sản xuất.

8. NHÀ SẢN XUẤT

Actavis Italy S.p.A

Via Pasteur 10 - 20014

Nerviano (MI), Italia..

Chỉnh sửa bs 2 ngày 16.03.2016



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

