https://trungtamthuoc.com/

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



CPC1HN

https://trungtamthuoc.com/

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ZOLEDRONIC SB 5MG/100ML

Zoledronic Acid 5mg/100ml

(dưới dạng Zoledronic acid monohydrat)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần:

Thành phần hoạt chất:

Zoledronic acid (dưới dạng Zoledronic acid monohydrat) ……..……5mg/100ml

Thành phần tá dược:

Manitol, natri citrat, nước cất pha tiêm vừa đủ 100ml.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm truyền

Mô tả: Dung dịch không màu trong suốt, không có tiểu phân quan sát thấy được bằng mắt thường

pH: 4,5 – 7,0

Chỉ định

- Điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh để làm giảm tỷ lệ gãy xương hông, gãy xương đốt sống và gãy xương không phải đốt sống và để làm tăng mật độ khoáng của xương.
- Phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương hông ở nam giới và nữ giới.
- Điều trị loãng xương ở nam giới
- Điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid
- Điều trị bệnh Paget xương.

Liều dùng và cách dùng

Chung

Tỷ lệ các triệu chứng sau khi điều trị bằng Zoledronic SB 5mg/100ml xảy ra trong vòng 3 ngày đầu (như sốt, các triệu chứng giống cúm, đau cơ, đau khớp, đau đầu, nôn và tiêu chảy) có thể giảm đi khi sử dụng paracetamol hoặc ibuprofen sớm sau khi dùng zoledronic acid (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Điều trị loãng xương sau mãn kinh

Để điều trị loãng xương sau mãn kinh, liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg Zoledronic SB 5mg/100ml 1 lần trong 1 năm.

Bổ sung đầy đủ calci và vitamin D là điều quan trọng đối với phụ nữ bị loãng xương nếu sự hấp thu qua chế độ ăn không đầy đủ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương hông

Để phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương hông do chấn thương nhẹ, liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg Zoledronic SB 5mg/100ml 1 lần trong 1 năm.

Đối với những bệnh nhân mới bị gãy xương hông do chấn thương nhẹ, khuyến cáo dùng liều tấn công 50.000 đến 125.000 IU vitamin D đường uống hoặc tiêm bắp trước khi truyền dung dịch Zoledronic SB 5mg/100ml lần đầu tiên.

https://trungtamthuoc.com/

Khuyến cáo bổ sung calci và vitamin D cho bệnh nhân để phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương hông do chấn thương nhẹ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Điều trị loãng xương ở nam giới

Để điều trị loãng xương ở nam giới, liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg Zoledronic SB 5mg/100ml 1 lần trong năm.

Bổ sung đầy đủ calci và vitamin D là điều quan trọng đối với nam giới bị loãng xương nếu sự hấp thu qua chế độ ăn không đầy đủ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid

Để điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid, liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg Zoledronic SB 5mg/100ml 1 lần trong năm.

Bổ sung đầy đủ calci và vitamin D là điều quan trọng đối với những bệnh nhân bị loãng xương nếu sự hấp thu qua chế độ ăn không đầy đủ (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Điều trị bệnh Paget xương

Để điều trị bệnh Paget, Zoledronic SB 5mg/100ml chỉ nên được kê đơn bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị bệnh Paget xương. Liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg Zoledronic SB 5mg/100ml.

Tái điều trị bệnh Paget: Sau khi điều trị bệnh Paget bằng liều khởi đầu Zoledronic SB 5mg/100ml, đã quan sát thấy giai đoạn thuyên giảm kéo dài trung bình 7,7 năm ở những bệnh nhân đáp ứng. Khi bệnh Paget xương là một bệnh suốt đời, tái điều trị có thể là điều cần thiết. Tái điều trị bệnh Paget xương bao gồm truyền tĩnh mạch bổ sung 5mg Zoledronic SB 5mg/100ml sau một khoảng thời gian một năm hoặc lâu hơn kể từ khi khởi đầu điều trị. Định kỳ đánh giá mức độ phosphatase kiềm trong huyết thanh của bệnh nhân, ví dụ mỗi 6 đến 12 tháng và đánh giá đáp ứng lâm sàng để điều trị, cũng nên hướng dẫn các quyết định khi tái điều trị trên từng cá thể.

Trong trường hợp không thấy có các triệu chứng lâm sàng xấu đi (ví dụ đau xương hoặc các triệu chứng nền) và/hoặc quét xương phù hợp với tái phát bệnh Paget xương, lần truyền tĩnh mạch thứ hai của Zoledronic SB 5mg/100ml không nên sớm hơn 12 tháng từ sau lần khởi đầu điều trị. Ở bệnh nhân bị bệnh Paget, khuyến cáo bổ sung vitamin D đầy đủ khi dùng Zoledronic SB 5mg/100ml. Ngoài ra, đặc biệt khuyến cáo bệnh nhân bị bệnh Paget phải bảo đảm bổ sung đầy đủ lượng calci tương ứng với ít nhất 500 mg calci nguyên tố, 2 lần/ngày ít nhất trong 10 ngày sau khi dùng Zoledronic SB 5mg/100ml (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Chống chỉ định dùng Zoledronic SB 5mg/100ml cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 35 mL/phút (xem phần Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin ≥ 35 mL/phút.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều (xem phần Đặc tính dược động học).

Bệnh nhân cao tuổi (Từ 65 tuổi trở lên)

Không cần điều chỉnh liều vì sinh khả dụng, sự phân bố và thải trừ giống nhau giữa bệnh nhân cao tuổi và người trẻ tuổi.

Bệnh nhân trẻ em

https://trungtamthuoc.com/

Không khuyến cáo dùng Zoledronic SB 5mg/100ml cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả.

Cách dùng

Dung dịch truyền Zoledronic SB 5mg/100ml được dùng đường tĩnh mạch qua một dây truyền mở lỗ thông với tốc độ truyền không đổi. Thời gian truyền không được dưới 15 phút.

Bệnh nhân phải được bù nước thích hợp trước khi dùng Zoledronic SB 5mg/100ml. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi và đối với những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Không được pha trộn Zoledronic SB 5mg/100ml hoặc dùng đường tĩnh mạch với bất kỳ thuốc nào khác và phải truyền thuốc qua một dây truyền riêng có mở lỗ thông với tốc độ truyền không đổi. Nếu giữ ở tủ lạnh, cần để dung dịch lạnh trở về nhiệt độ phòng trước khi dùng. Phải tuân thủ các kỹ thuật vô khuẩn trong suốt thời gian chuẩn bị truyền.

Chống chỉ định

Zoledronic SB 5mg/100ml chống chỉ định ở những bệnh nhân:

- Hạ calci máu (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
- Suy thận nặng với độ thanh thải creatinin dưới 35 mL/phút (xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
- Phụ nữ có thai và cho con bú (xem phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú)
- Quá mẫn đã biết với zoledronic acid hoặc bất kỳ thành phần nào của Zoledronic SB 5mg/100ml hoặc với mọi bisphosphonat.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Thận trọng chung

Liều acid zoledronic 5 mg phải được truyền trong thời gian ít nhất 15 phút

Không được dùng Zoledronic SB 5mg/100ml với các bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc có cùng hoạt chất zoledronic acid, thường dùng trong các chỉ định về ung thư.

Bệnh nhân phải được bù nước thích hợp trước khi dùng Zoledronic SB 5mg/100ml. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi và đối với bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu.

Phải điều trị hạ calci máu sẵn có bằng cách bổ sung đầy đủ calci và Vitamin D trước khi bắt đầu điều trị bằng Zoledronic SB 5mg/100ml (xem phần Chống chỉ định). Các rối loạn khác về chuyển hóa chất khoáng cũng phải được điều trị hiệu quả (ví dụ giảm dự trữ hormon tuyến cận giáp, kém hấp thu calci ở ruột). Bác sĩ cần cân nhắc theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.

Suy thận

Chống chỉ định dùng Zoledronic SB 5mg/100ml ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải Creatinin <35 ml / phút) do làm tăng nguy cơ suy thận trong nhóm bệnh nhân này.

Đã quan sát thấy suy thận sau khi sử dụng Zoledronic SB 5mg/100ml (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc), đặc biệt ở những bệnh nhân bị tổn thương thận trước đó hoặc có các yếu tố nguy cơ khác bao gồm người cao tuổi, sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho thận, các thuốc lợi tiểu (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc), hoặc mất nước xảy ra sau khi sử dụng Zoledronic SB 5mg/100ml. Suy thận đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sau khi dùng liều duy nhất. Suy thận cần phải thẩm tách máu hoặc gây tử vong hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân đang bị suy giảm chức năng thận hoặc có bất cứ nguy cơ nào như được mô tả phía trên.

https://trungtamthuoc.com/

Cần lưu ý đến những thận trọng sau đây để làm giảm thiểu nguy cơ các phản ứng phụ xảy ra cho thận:

• Cần tính toán độ thanh thải creatinin (ví dụ như theo công thức Cockcroft-Gault) trước mỗi lần dùng thuốc. Tăng thoáng qua nồng độ creatinin huyết thanh có thể cao hơn ở những bệnh nhân đang bị suy chức năng thận, cần xem xét theo dõi tạm thời lượng creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ.

• Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời Zoledronic SB 5mg/100ml với các thuốc khác ảnh hưởng đến chức năng thận (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

• Các bệnh nhân, đặc biệt đối với người già và những bệnh nhân đang điều trị với thuốc lợi tiểu, nên được truyền nước thích hợp trước khi dùng Zoledronic SB 5mg/100ml.

• Một liều đơn Zoledronic SB 5mg/100ml không nên vượt quá 5 mg và thời gian truyền thuốc không dưới 15 phút (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Bổ sung calci và Vitamin D

Bổ sung đầy đủ calci và Vitamin D là điều quan trọng đối với nam giới và phụ nữ bị loãng xương nếu sự hấp thu qua chế độ ăn không đầy đủ.

Phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương hông

Khuyến cáo bổ sung calci và Vitamin D cho bệnh nhân được điều trị để phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương hông.

Đau cơ xương

Thỉnh thoảng đã có báo cáo về đau xương, khớp và/hoặc cơ dữ dội và đôi khi mất chức năng ở bệnh nhân dùng bisphosphonat, bao gồm cả Zoledronic SB 5mg/100ml.

Hoại tử xương hàm

Hoại tử xương hàm (ONJ) đã được báo cáo sau lưu hành ở những bệnh nhân sử dụng acid zoledronic để điều trị loãng xương (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Nên hoãn việc bắt đầu điều trị hoặc một liệu trình điều trị mới đối với những bệnh nhân có tổn thương mô mềm hở chưa lành trong khoang miệng. Nên thực hiện kiểm tra răng miệng, chăm sóc nha khoa dự phòng và đánh giá lợi ích-nguy cơ cá nhân trước khi điều trị bằng acid zoledronic ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đi kèm.

Các yếu tố sau cần được xem xét khi đánh giá nguy cơ phát triển ONJ của bệnh nhân:

• Hiệu lực của thuốc ức chế hủy xương (nguy cơ cao hơn đối với các hợp chất có hiệu lực mạnh), đường dùng thuốc (nguy cơ cao hơn khi dùng đường tiêm) và tổng liều tích lũy của liệu pháp chống hủy xương.

• Bệnh ung thư, các bệnh lý đi kèm (ví dụ: thiếu máu, rối loạn đông máu, nhiễm trùng), hút thuốc lá.

• Các liệu pháp điều trị đồng thời: corticosteroid, hóa trị, thuốc ức chế tân sinh mạch, xạ trị vùng đầu và cổ.

• Vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, hàm giả không vừa vặn, tiền sử bệnh lý răng miệng, các thủ thuật nha khoa xâm lấn (ví dụ: nhổ răng).

Tất cả bệnh nhân nên được khuyến khích duy trì vệ sinh răng miệng tốt, khám răng định kỳ và báo ngay cho bác sĩ nếu có bất kỳ triệu chứng nào ở miệng như răng lung lay, đau hoặc sưng, vết loét không lành hoặc chảy dịch trong quá trình điều trị bằng acid zoledronic. Khi đang điều trị, các thủ thuật nha khoa xâm lấn cần được thực hiện thận trọng và tránh thực hiện gần thời điểm sử dụng acid zoledronic.

https://trungtamthuoc.com/

Kế hoạch điều trị cho bệnh nhân mắc ONJ cần được thiết lập với sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ điều trị và bác sĩ nha khoa hoặc bác sĩ phẫu thuật miệng có chuyên môn về ONJ. Nên cân nhắc tạm ngừng điều trị bằng acid zoledronic cho đến khi tình trạng được bệnh được cải thiện và các yếu tố nguy cơ góp phần gây bệnh được kiểm soát tốt nhất có thể.

Gãy xương đùi thể không điển hình

Gãy xương đùi thể không điển hình ở vị trí dưới mấu chuyển và thân xương đã được báo cáo trong liệu pháp kết hợp với bisphosphonat, chủ yếu ở những bệnh nhân được điều trị loãng xương lâu dài. Gãy ngang hoặc gãy ngắn xiên thân xương có thể xảy ra bất cứ nơi nào dọc theo xương đùi từ ngay dưới mấu chuyển nhỏ đến ngay phía trên lồi cầu. Gãy xương xảy ra sau một chấn thương nhỏ hoặc không và một vài bệnh nhân bị đau ở vùng đùi hoặc vùng háng từ vài tuần đến vài tháng trước khi có gãy xương đùi. Gãy xương thường đối xứng, do đó ở những bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonat bị gãy thân xương đùi cần phải thăm khám xương đùi hai bên. Xương kém liền cũng đã được báo cáo. Ngừng điều trị bisphosphonat ở bệnh nhân nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình nên được xem xét trong khi chờ đánh giá bệnh nhân, dựa trên một đánh giá giữa nguy cơ và lợi ích của cá nhân. Quan hệ nhân quả chưa được xác minh khi mà các dạng gãy xương này cũng xảy ra ở những bệnh nhân loãng xương không được điều trị bằng bisphosphonat. Trong quá trình sử dụng bisphosphonat, bao gồm cả Zoledronic SB 5mg/100ml, bệnh nhân cần được tư vấn để báo cáo bất kỳ các triệu chứng đau đùi, hông hoặc háng và với các triệu chứng như vậy bệnh nhân nên được đánh giá có khả năng bị gãy xương đùi.

Hạ calci huyết

Tình trạng hạ calci huyết có sẵn phải được điều trị bằng cách bổ sung đầy đủ calci và vitamin D trước khi bắt đầu điều trị bằng Zoledronic acid (xem mục Chống chỉ định). Các rối loạn chuyển hóa khoáng chất khác cũng cần được điều trị hiệu quả (ví dụ: suy giảm dự trữ tuyến cận giáp, kém hấp thu calci ở ruột). Bác sĩ nên xem xét việc theo dõi lâm sàng đối với những bệnh nhân này.

Tăng chu chuyển xương là đặc điểm của bệnh Paget xương. Do zoledronic acid có thời gian khởi phát tác dụng nhanh trên sự chu chuyển xương, có thể dẫn đến hạ calci máu thoáng qua, đôi khi có triệu chứng, có thể tăng lên và thường tối đa trong vòng 10 ngày đầu sau khi truyền Zoledronic SB 5mg/100ml (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Khuyến cáo bổ sung calci và vitamin D đầy đủ khi dùng Zoledronic SB 5mg/100ml. Ngoài ra, đối với bệnh nhân mắc bệnh Paget, nên đảm bảo bổ sung ít nhất 500 mg calci nguyên tố hai lần mỗi ngày trong ít nhất 10 ngày sau khi sử dụng Zoledronic SB 5mg/100ml. (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng của hạ calci máu và được theo dõi lâm sàng đầy đủ trong giai đoạn có nguy cơ. Khuyến cáo nên đo calci huyết thanh trước khi truyền Zoledronic SB 5mg/100ml cho bệnh nhân mắc bệnh Paget.

Đã có báo cáo hiếm gặp về tình trạng đau xương, khớp và/hoặc cơ nghiêm trọng, đôi khi gây mất khả năng vận động ở những bệnh nhân sử dụng bisphosphonat, bao gồm cả acid zoledronic (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Hoại tử xương ống tai ngoài

Hoại tử xương ống tai ngoài đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng bisphosphonat, chủ yếu liên quan đến liệu pháp dài hạn. Các yếu tố nguy cơ có thể gây hoại tử xương ống tai ngoài bao gồm sử dụng steroid, hóa trị và/hoặc các yếu tố nguy cơ tại chỗ như nhiễm trùng hoặc chấn

https://trungtamthuoc.com/

thương. Cần xem xét khả năng hoại tử xương ống tai ngoài ở những bệnh nhân đang sử dụng bisphosphonat nếu họ có các triệu chứng về tai, bao gồm nhiễm trùng tai mạn tính.

Phản ứng pha cấp

Các phản ứng pha cấp (APRs) hoặc các triệu chứng sau khi dùng thuốc như sốt, đau cơ, triệu chứng giống cúm, đau khớp và đau đầu đã được ghi nhận, phần lớn xảy ra trong vòng ba ngày sau khi sử dụng acid zoledronic.

APRs đôi khi có thể nghiêm trọng hoặc kéo dài. Tỷ lệ xuất hiện các triệu chứng sau khi dùng thuốc có thể được giảm bằng cách sử dụng paracetamol hoặc ibuprofen ngay sau khi dùng acid zoledronic. Ngoài ra, nên hoãn điều trị nếu bệnh nhân đang trong tình trạng lâm sàng không ổn định do một bệnh cấp tính, và APRs có thể gây ảnh hưởng nghiêm trọng (xem mục Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1mmol (23mg) natri trong mỗi 100ml, về cơ bản được xem như "không chứa natri".

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyên tránh có thai trong khi dùng Zoledronic SB 5mg/100ml. Có một nguy cơ lý thuyết về tác hại trên thai nhi (ví dụ như xương và các bất thường khác) nếu người phụ nữ có thai trong khi điều trị với biphosphonat. Tác động của các yếu tố như thời gian từ khi ngưng dùng biphosphonat đến khi thụ thai, thuốc biphosphonat cụ thể đã dùng, và đường dùng lên nguy cơ này chưa được xác định (xem phần Chống chỉ định và Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Phụ nữ mang thai

Zoledronic SB 5mg/100ml chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng zoledronic acid ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy có độc tính trên sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Chưa rõ nguy cơ có thể có đối với người.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định dùng Zoledronic SB 5mg/100ml trong thời gian cho con bú (xem phần Chống chỉ định).

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Khả năng sinh sản ở chuột giảm khi dùng liều tiêm dưới da 0,1 mg/kg/ngày acid zoledronic. Không có dữ liệu về khả năng sinh sản ở người.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Tác dụng không mong muốn bao gồm và chóng mặt có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Vì vậy cần lưu ý khi lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về tương tác thuốc đặc hiệu với acid zoledronic. Zoledronic acid không được chuyển hóa toàn thân và không ảnh hưởng đến các enzym cytochrom P450 ở người in *vitro* (xem phần Đặc tính Dược động học). Zoledronic acid không liên kết nhiều với

https://trungtamthuoc.com/

protein huyết tương (khoảng 23-40%) và vì vậy không chắc chắn về tương tác với các thuốc liên kết nhiều với protein huyết tương. Zoledronic acid được thải trừ qua sự bài tiết ở thận.

Những thuốc có ảnh hưởng đến chức năng thận

Cần thận trọng khi dùng phối hợp Zoledronic SB 5mg/100ml với các thuốc có ảnh hưởng đáng kể đến chức năng thận (ví dụ các aminoglycosid hoặc các thuốc lợi tiểu có thể gây mất nước)

Những thuốc được bài tiết chủ yếu qua thận

Ở những bệnh nhân suy thận, có thể gia tăng ảnh hưởng toàn thân đối với các thuốc dùng phối hợp được bài tiết chủ yếu qua thận.

Tương kỵ của thuốc

Dung dịch tiêm truyền Zoledronic SB 5mg/100ml không được phép tiếp xúc với bất kỳ dung dịch nào chứa calci hoặc cation hóa trị II.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt các dữ liệu về độ an toàn

Các phản ứng không mong muốn được trình bày trong phần này xuất phát từ các nghiên cứu lâm sàng khác nhau. Zoledronic acid được nghiên cứu đối với:

- Những trường hợp loãng xương sau mãn kinh trong một nghiên cứu then chốt về gãy xương, 1 nghiên cứu đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng bằng giả dược (HORIZON - PFT) bao gồm 7736 phụ nữ và nghiên cứu mở rộng của nghiên cứu trên bao gồm 2456 phụ nữ.
- Đối với bệnh Paget trong hai thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên về tính an toàn và hiệu quả của thuốc bao gồm 357 bệnh nhân.
- Phòng ngừa gãy xương trên lâm sàng ở những bệnh nhân vừa mới bị gãy xương hông do chấn thương nhẹ đã được chứng minh trong một nghiên cứu lâm sàng đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng bằng giả dược (HORIZON - PFT) trên 2127 nam giới và phụ nữ.
- Điều trị và phòng ngừa loãng xương do sử dụng glucocorticoid trong một nghiên cứu được kiểm soát chủ động, phân tầng, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm ở 833 nam giới và phụ nữ.
- Nam giới bị loãng xương hoặc loãng xương chủ yếu thứ phát do giảm chức năng tuyến sinh dục trong một nghiên cứu kiểm soát chủ động, mù đôi, đa trung tâm, ngẫu nhiên trên 302 nam giới.
- Phòng ngừa mất xương trên 581 phụ nữ sau mãn kinh bị thiếu xương trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược, mù đôi, đa trung tâm, ngẫu nhiên kéo dài 2 năm.

Điều trị loãng xương sau mãn kinh, loãng xương ở nam giới, phòng ngừa gãy xương trên lâm sàng sau gãy xương hông do chấn thương nhẹ, điều trị và phòng ngừa loãng xương do sử dụng glucocorticoid và bệnh Paget xương

Trong các nghiên cứu để chứng minh các chỉ định điều trị loãng xương ở nam giới và phụ nữ sau mãn kinh, phòng ngừa gãy xương trên lâm sàng sau gãy xương hông do chấn thương nhẹ, điều trị và phòng ngừa loãng xương do sử dụng glucocorticoid và bệnh Paget xương, không có sự khác biệt đáng kể nào về tỷ lệ chung mắc phải các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng so với giả dược hoặc thuốc so sánh và hầu hết các phản ứng phụ từ nhẹ đến trung bình. Zoledronic acid được chỉ định dùng một lần trong năm trong tất cả các nghiên cứu đã được đề cập ở trên.

https://trungtamthuoc.com/

Cũng như các bisphosphonat dùng đường tĩnh mạch, zoledronic acid thường liên quan nhiều nhất với các triệu chứng sau đây sau khi dùng thuốc (các tần số được rút ra từ các nghiên cứu trong điều trị loãng xương sau mãn kinh: sốt (18,1%), đau cơ (9,4%), triệu chứng giống cúm (7,8%), đau khớp (6,8%) và nhức đầu (6,5%), đa số triệu chứng này xảy ra trong vòng 3 ngày đầu sau khi sử dụng zoledronic acid. Đa số các triệu chứng này về bản chất từ nhẹ đến trung bình và khỏi trong vòng 3 ngày khởi phát triệu chứng. Tỷ lệ các triệu chứng này giảm rõ rệt khi dùng zoledronic acid liều kế tiếp.

Tỷ lệ các triệu chứng sau khi dùng thuốc xảy ra trong vòng 3 ngày đầu sau khi dùng zoledronic acid có thể giảm khoảng 50% khi dùng paracetamol hoặc ibuprofen sớm sau khi dùng zoledronic acid.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi trong được xác định theo quy ước sau: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/10000) và rất hiếm gặp (ADR < 1/10000).

Bảng 1: Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Hệ cơ quan (MeDRA)	Tần suất	Phản ứng bất lợi của thuốc
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh	Ít gặp	Cảm cúm, viêm mũi họng
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Ít gặp	Thiếu máu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Chán ăn *
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Nhức đầu, chóng mặt
	Ít gặp	Ngủ lịm*, dị cảm, buồn ngủ, run, ngất
Rối loạn mắt	Ít gặp	Viêm kết mạc, đau mắt
	Hiếm gặp	Viêm màng bồ đào*, viêm thượng củng mạc, viêm mống mắt
Rối loạn tai và tiền đình	Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Tăng huyết áp, bốc hỏa
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp	Ho, khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy
	Ít gặp	Khó tiêu*, đau bụng trên, đau bụng*, trào ngược dạ dày-thực quản, táo bón, khô miệng, viêm thực quản*
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban, tăng tiết mồ hôi quá mức*, ngứa, ban đỏ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau cơ*, đau khớp, đau xương, đau lưng, đau các chi

CPC1HN

https://trungtamthuoc.com/

	Ít gặp	Đau cổ, cứng cơ xương*, sưng khớp*, co thắt cơ, đau vai, đau cơ xương ngực*, cứng khớp*, viêm khớp, yếu cơ
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Creatinin máu tăng, tiểu rát, protein niệu
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp	Sốt
	Thường gặp	Bệnh giống cúm, ớn lạnh, mệt mỏi*, suy nhược, đau
	Ít gặp	Phù ngoại biên, khát*, phản ứng từng cơn cấp tính*, đau ngực không do tim

* Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường xuyên hơn trong các nghiên cứu đơn lẻ gồm có:
Rất thường gặp: đau cơ, đau khớp, mệt mỏi, đau.
Thường gặp: ngủ lịm, khó thở, ăn không tiêu, viêm thực quản, đau bụng, tăng tiết mồ hôi, cứng cơ xương, sưng khớp, đau cơ xương ngực, cứng khớp, chán ăn, khát, phản ứng từng cơn cấp tính.
Ít gặp: viêm màng bồ đào.
Các phản ứng bất lợi thêm vào được báo cáo trong các nghiên cứu đơn lẻ không bao gồm trong bảng (do có tần suất thấp hơn ở nhóm dùng zoledronic acid so với ở nhóm giả dược từ các dữ liệu gộp lại) bao gồm:
Rối loạn tim mạch: rung nhĩ [o], đánh trống ngực
Rối loạn về mắt: sung huyết mắt
Rối loạn tiêu hóa: viêm dạ dày, đau răng
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc: phản ứng tại vị trí truyền
Xét nghiệm: tăng protein C phản ứng.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ calci máu
Rối loạn hệ thần kinh: loạn vị giác
[o] Xem mục "Rung nhĩ" trong mục "*Mô tả một số phản ứng bất lợi*" bên dưới

Mô tả một số phản ứng bất lợi

Suy thận

Điều trị bằng các bisphosphonat đường tĩnh mạch, bao gồm cả zoledronic acid có liên quan với rối loạn chức năng thận, biểu hiện dưới dạng phá hủy chức năng thận (tức là creatinin huyết thanh tăng) và trong trường hợp hiếm gặp có suy thận cấp. Rối loạn chức năng thận đã quan sát thấy sau khi dùng acid zoledronic, đặc biệt ở bệnh nhân bị suy thận từ trước hoặc có thêm các yếu tố nguy cơ (ví dụ như người cao tuổi, bệnh nhân ung thư dùng hóa liệu pháp, thuốc dùng phối hợp có độc tính với thận, mất nước trầm trọng), với đa số bệnh nhân đang dùng 1 liều 4 mg mỗi 3-4 tuần, những rối loạn chức năng thận cũng quan sát thấy ở bệnh nhân sau khi dùng 1 liều đơn.
Trong thử nghiệm HORIZON-PFT cốt lõi, sự thay đổi về độ thanh thải creatinin (được đo hàng năm trước khi dùng thuốc) và tỷ lệ suy thận giống nhau ở cả hai nhóm điều trị bằng zoledronic acid và điều trị băng giả dược trong 3 năm. Đã quan sát thấy tăng creatinin huyết thanh thoáng

CPC1HN

https://trungtamthuoc.com/

qua trong vòng 10 ngày ở 1,8% bệnh nhân được điều trị bằng zoledronic acid so với 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Trong thử nghiệm HORIZON — PFT mở rộng kéo dài 3 năm, 2,9% số bệnh nhân tiếp tục dùng zoledronic acid (tức là sử dụng zoledronic acid trong tổng số 6 năm) so với 0,65% số bệnh nhân không tiếp tục dùng (tức là sử dụng zoledronic acid 3 năm trong thử nghiệm chính sau đó là 3 năm dùng giả dược trong thử nghiệm mở rộng) có tăng thoáng qua creatinin huyết thanh. Tuy nhiên thay đổi trung vị so với creatinin huyết thanh lúc ban đầu theo thời gian là <0,5 µmol/L ở cả hai nhóm điều trị, vào thời điểm kết thúc nghiên cứu (+0,4% và - 0,26% ở hai nhóm điều trị, theo thứ tự tương ứng).

Trong các thử nghiệm chứng minh cho các chỉ định phòng ngừa gãy xương trên lâm sàng sau gãy xương hông ở nam giới và phụ nữ, điều trị loãng xương ở nam giới, điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid, sự thay đổi về độ thanh thải creatinin (được đo hàng năm trước khi dùng thuốc) và tỷ lệ suy thận được so sánh ở hai nhóm điều trị bằng zoledronic acid và điều trị bằng giả dược hoặc thuốc so sánh.

Hạ calci máu

Trong thử nghiệm HORIZON-PFT, khoảng 0,2% bệnh nhân giảm đáng kể nồng độ calci huyết thanh (dưới 1,87 mmol/L) sau khi dùng acid zoledronic. Không quan sát thấy các trường hợp hạ calci máu triệu chứng.

Trong thử nghiệm HORIZON-PFT mở rộng, 0,4% bệnh nhân dùng giả dược trong thử nghiệm chính và dùng zoledronic acid trong thử nghiệm mở rộng có xuất hiện các biến cố về hạ calci máu. Không có biến cố hạ calci máu nào được xác nhận ở các nhóm khác. Tất cả các trường hợp đều không xuất hiện triệu chứng lâm sàng, không yêu cầu điều trị hay can thiệp.

Trong thử nghiệm HORIZON-RFT về điều trị loãng xương ở nam giới và điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid, không có bệnh nhân nào phải điều trị khẩn cấp do hạ mức calci huyết thanh dưới 1,87 mmol/L.

Trong các thử nghiệm về bệnh Paget, đã quan sát thấy hạ calci máu triệu chứng trong khoảng 1% bệnh nhân, tất cả số bệnh nhân này đã qua khỏi.

Phản ứng tại chỗ

Trong thử nghiệm HORIZON-PFT, đã có báo cáo về các phản ứng tại chỗ truyền như đỏ, sưng và/hoặc đau (0,7%) sau khi truyền acid zoledronic.

Trong thử nghiệm HORIZON-RFT, tỷ lệ các phản ứng phụ như nhau ở cả hai nhóm điều trị bằng zoledronic acid và điều trị bằng giả dược.

Trong thử nghiệm điều trị loãng xương ở nam giới, tỷ lệ gặp phải biến cố là 2,6% ở nhóm điều trị zoledronic acid và 1,4% ở nhóm điều trị alendronat.

Trong thử nghiệm điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid, không có phản ứng tại chỗ nào được báo cáo.

Hoại tử xương hàm

Các trường hợp hoại tử xương (chủ yếu là xương hàm) đã được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân ung thư được điều trị bằng bisphosphonat, bao gồm cả zoledronic acid (ít gặp). Nhiều bệnh nhân trong số này có dấu hiệu nhiễm khuẩn tại chỗ bao gồm cả viêm xương tủy, và đa số báo cáo đề cập đến bệnh nhân ung thư sau khi nhổ răng hoặc các phẫu thuật khác về răng. Hoại tử xương hàm có nhiều yếu tố nguy cơ đã được biết rõ bao gồm có chẩn đoán về ung thư, điều trị đồng thời (ví dụ hóa trị liệu, thuốc chống tạo mạch, xạ trị, corticosteroid) và tình trạng bệnh phối hợp (ví dụ thiếu máu, bệnh đông máu, nhiễm khuẩn, bệnh nền về răng). Mặc dù chưa xác

CPC1HN

https://trungtamthuoc.com/

nhận quan hệ nhân quả, cần thận trọng tránh phẫu thuật răng vì quá trình hồi phục có thể kéo dài (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Trong thử nghiệm cốt lõi HORIZON-PFT ở 7736 bệnh nhân theo chỉ định điều trị (ITT), hoại tử xương hàm đã được báo cáo ở một bệnh nhân được điều trị bằng zoledronic acid và một bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Cả hai trường hợp này đã phục hồi.

Trong thử nghiệm HORIZON-PFT mở rộng ở 2456 bệnh nhân ITT, đã xác nhận hai trường hợp hoại tử xương hàm, một ở nhóm dùng zoledronic acid trong cả thử nghiệm chính và mở rộng (tức là dùng zoledronic acid trong tổng số 6 năm), một ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược trong thử nghiệm chính và dùng zoledronic acid trong thử nghiệm mở rộng (tức là dùng zoledronic acid trong 3 năm). Cả hai bệnh nhân đều có tiền sử vệ sinh răng miệng kém và đều đã phục hồi.

Trong thử nghiệm HORIZON-RFT, điều trị loãng xương ở nam giới và điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid không có trường hợp nào về hoại tử xương hàm.

Rung nhĩ

Trong một thử nghiệm 3 năm trên phụ nữ mãn kinh bị loãng xương (Horizon PFT), tỉ lệ mới mắc chung của tất cả các biến cố bất lợi rung nhĩ là 2,5% (96 trên 3862 bệnh nhân) ở nhóm dùng acid zoledronic, so với 1,9% (75 trên 3852 bệnh nhân) ở nhóm dùng giả dược. Tỉ lệ biến cố bất lợi rung nhĩ nghiêm trọng là 1,3% (51 trên 3862 bệnh nhân) ở nhóm dùng acid zoledronic, so với 0,6% (22 trên 3852 bệnh nhân) ở nhóm dùng giả dược. Cơ chế của sự tăng tỉ lệ rung nhĩ chưa được biết. Sự mất cân bằng được quan sát thấy ở thử nghiệm này chưa được quan sát thấy ở các thử nghiệm lâm sàng khác với acid zoledronic.

Trong thử nghiệm HORIZON-PFT mở rộng, tỉ lệ mới mắc biến cố bất lợi rung nhĩ là 3,4% (21 trên 613 bệnh nhân) ở nhóm bệnh nhân dùng zoledronic acid ở cả thử nghiệm chính và mở rộng (tức là dùng zoledronic acid trong tổng số 6 năm), so với 2,1% (13 trên 616 bệnh nhân) ở nhóm dùng zoledronic acid trong thử nghiệm chính (nghĩa là dùng zoledronic acid 3 năm) và dùng giả dược trong thử nghiệm mở rộng. Tỉ lệ biến cố bất lợi rung nhĩ nghiêm trọng là 2% (12 trên 613 bệnh nhân) ở nhóm bệnh nhân dùng zoledronic acid 6 năm, so với 1,1% (7 trên 616 bệnh nhân) ở nhóm dùng zoledronic acid trong 3 năm, sau đó dùng giả dược 3 năm tiếp theo. Sự mất cân bằng này không có ý nghĩa thống kê.

Các phản ứng không mong muốn từ các báo cáo sau lưu hành tự phát

Các phản ứng bất lợi sau được bắt nguồn từ kinh nghiệm sau lưu hành với acid zoledronic, thông qua các báo cáo ca tự phát và các trường hợp trong y văn. Vì các phản ứng này được báo cáo một cách tình nguyện từ quần thể không rõ kích cỡ, nó không thể ước tính chính xác tần suất, do đó được phân loại là "Không rõ tần suất". Các phản ứng bất lợi được liệt kê dựa trên hệ thông phân loại cơ quan MedDRA. Trong mỗi nhóm cơ quan, các phản ứng bất lợi được liệt kê theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

- Rối loạn về mắt: viêm củng mạc, viêm ổ mắt
- Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ, sốc phản vệ, phù mạch, co thắt phế quản, mày đay.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: mất nước thứ phát sau khi bị các triệu chứng sau dùng thuốc như sốt, nôn mửa và tiêu chảy; tụt huyết áp ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tiềm ẩn.

CPC1HN

https://trungtamthuoc.com/

- Rối loạn cơ xương và mô liên kết: hoại tử xương hàm (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
- Rối loạn thận và tiết niệu: suy thận cần lọc máu hoặc tử vong*, suy giảm chức năng thận (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

* Đặc biệt ở các bệnh nhân có vấn đề về thận từ trước hoặc các yếu tố nguy cơ khác như tuổi cao, dùng đồng thời các thuốc độc với thận, dùng đồng thời thuốc lợi tiểu, hoặc mất nước trong thời kỳ hậu truyền.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội.

Điện thoại: 024.3.9335.618;

Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com.

Quá liều và cách xử trí

Kinh nghiệm lâm sàng về quá liều cấp tính còn hạn chế. Bệnh nhân dùng liều cao hơn liều khuyến cáo nên được theo dõi cẩn thận. Trong trường hợp quá liều dẫn đến hạ calci máu đáng kể về mặt lâm sàng, có thể khắc phục bằng cách bổ sung calci đường uống hoặc truyền tĩnh mạch calci gluconat.

Đặc tính dược lực học

Mã ATC: M05BA08

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc điều trị các bệnh về xương, bisphosphonat.

Cơ chế hoạt động

Zoledronic acid thuộc nhóm bisphosphonat chứa nitơ và tác động chủ yếu trên xương. Zoledronic acid là một chất ức chế quá trình hủy xương qua trung gian hủy cốt bào.

Tác dụng có chọn lọc của bisphosphonat trên xương dựa vào ái lực cao của nhóm thuốc này đối với chất khoáng của xương. Zoledronic acid dùng đường tĩnh mạch được phân bố nhanh vào xương và cũng như các bisphosphonat khác, khu trú trước hết vào các vị trí có sự chu chuyển xương cao. Đích phân tử chính của zoledronic acid trong hủy cốt bào là enzym farmesyl pvrophosphat synthetase, nhưng không loại trừ các cơ chế khác. Thời gian tác động tương đối dài của zoledronic acid có thể là do ái lực cao của chất này đối với vị trí hoạt động của farnesyl pyrophosphat (FPP) synthase và ái lực gắn kết mạnh của nó với chất khoáng của xương.

Loãng xương

Việc điều trị bằng zoledronic acid làm giảm nhanh tốc độ chu chuyển xương từ các mức tăng cao sau mãn kinh, với điểm thấp nhất chỉ thị sự tiêu xương quan sát được sau 7 ngày, và chỉ thị sự tạo xương quan sát được sau 12 tuần. Sau đó các chất chỉ thị về xương ổn định trong mức như trước khi mãn kinh. Không có sự giảm liên tục chất chỉ thị chu chuyển xương khi tiêm liều lặp lại hàng năm.

Trong các nghiên cứu dài ngày trên động vật, zoledronic acid ức chế sự tiêu xương mà không tác dụng ngược lên sự tạo xương, sự khoáng hóa hoặc các tính chất cơ học của xương. Các dữ liệu về đo hình thái mô khi thử nghiệm dài ngày trên chuột cống và khi cho thấy đáp ứng điển

https://trungtamthuoc.com/

hình của xương với thuốc chống tiêu xương qua sự giảm hoạt tính của hủy cốt bào phụ thuộc liều dùng và tần suất hoạt hóa các vị trí tu sửa mới bộ xương ở cả xương bó và xương Havers. Đã quan sát thấy có sự tiếp tục cải thiện xương ở các mẫu xương của tất cả động vật được điều trị với zoledronic acid liều dùng trong lâm sàng. Chưa thấy bằng chứng về giảm khoáng hóa xương, sai lệch về tích lũy dạng xương và chưa thấy dạng xương kết dính ở các động vật dùng thuốc.

Đặc tính dược động học

Ở 64 bệnh nhân ung thư có di căn xương có các dữ liệu dược động học dưới đây, khi truyền zoledronic acid liều đơn và đa liều trong thời gian 5 phút và 15 phút với các liều 2,4,8 và 16 mg, đã ghi nhận các dữ liệu này không phụ thuộc vào liều dùng. Chưa có dữ liệu dược động học ở các bệnh nhân loãng xương và bệnh Paget xương.

Sau khi khởi đầu truyền acid zoledronic, nồng độ của hoạt chất này trong huyết tương tăng nhanh, đạt nồng độ đỉnh khi kết thúc thời gian truyền., tiếp theo là giảm nhanh xuống <10% nồng độ đỉnh sau 4 giờ và <1% nồng độ đỉnh sau 24 giờ, sau đó là thời kỳ kéo dài với các nồng độ rất thấp không quá 0,1% nồng độ đỉnh.

Khi truyền tĩnh mạch, zoledronic acid được đào thải theo quá trình 3 pha: biến mất khỏi tuần hoàn toàn thận nhờ quá trình 2 pha nhanh, với thời gian bán thải $t_{1/2\ alpha}$ là 0,24 giờ và $t_{1/2beta}$ là 1,87 giờ, tiếp theo là pha đào thải kéo dài với thời gian bán thải cuối $t_{1/2\ gamma}$ là 146 giờ. Không có sự tích lũy hoạt chất này trong huyết tương sau khi tiêm nhiều liều mỗi 28 ngày. Các pha đầu tiên (alpha và beta, với các trị số $t_{1/2}$ ở trên) có thể biểu thị sự hấp thu nhanh vào xương và bài tiết qua thận.

Zoledronic acid không được chuyển hóa trong cơ thể và đào thải dưới dạng không đổi qua thận. Sau 24 giờ đầu tiên, 39 ± 16% liều dùng được phát hiện trong nước tiểu, trong khi số còn lại chủ yếu gắn vào mô xương. Từ mô xương thuốc được giải phóng rất chậm vào tuần hoàn toàn thân và được đào thải qua thận. Độ thanh thải tổng cộng khỏi cơ thể là 5,04 ± 2,5 L/giờ, không phụ thuộc liều dùng, không bị ảnh hưởng bởi giới, tuổi, chủng tộc hoặc thể trọng. Sự thay đổi giữa các cá thể là 36% và trong từng cá thể là 34% về độ thanh thải của zoledronic acid trong huyết tương. Tăng thời gian truyền từ 5 đến 15 phút làm giảm 30% nồng độ zoledronic acid vào lúc kết thúc truyền, nhưng không có tác dụng đến diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong huyết tương.

Tương tác thuốc- thuốc

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về tương thuốc đặc hiệu với zoledronic acid. Vì zoledronic acid không được chuyển hóa ở người và chất này được biết là có ít hoặc không có khả năng ức chế các enzym P450 tác dụng trực tiếp và/hoặc phụ thuộc vào sự chuyển hóa không thuận nghịch, không chắc là zoledronic acid làm giảm độ thanh thải chuyển hóa của các chất được chuyển hóa qua hệ enzym cytochrom P450. Zoledronic acid không liên kết nhiều với protein huyết tương (gắn khoảng 23-40%) và sự liên kết này không phụ thuộc vào nồng độ. Vì vậy, không chắc có tương tác do chiếm chỗ các thuốc gắn mạnh với protein huyết tương.

Những đối tượng đặc biệt (xem phần Liều lượng và cách dùng)

Suy thận

Độ thanh thải qua thận của zoledronic acid có tương quan với độ thanh thải creatinin, độ thanh thải qua thận tương ứng với 75 ± 33% độ thanh thải creatinin, cho thấy mức thanh thải trung bình là 84 ± 29 mL/phút (trong mức 22 - 143 mL/phút) ở 64 bệnh nhân được nghiên cứu. Sự

https://trungtamthuoc.com/

tăng nhẹ diện tích dưới đường cong AUC (0-24 giờ) đã quan sát được vào khoảng 30 - 40% trong suy thận nhẹ đến trung bình, so với một bệnh nhân có chức năng thận bình thường, và sự kém tích lũy thuốc khi dùng đa liều bất kể tình trạng chức năng thận cho thấy không cần điều chỉnh liều zoledronic acid khi suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin Clcr = 5 0 - 8 0 mL/phút) và trung bình (Clcr = 30 - 50 mL/phút). Chống chỉ định dùng zoledronic acid cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 35 mL/phút do gia tăng nguy cơ suy thận ở những bệnh nhân này (xem phần Chống chỉ định). Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine > 35 mL/phút.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về độc tính

Trong các nghiên cứu tiêm cả liều (bolus), zoledronic acid được dung nạp tốt khi tiêm dưới da cho chuột cống và tiêm tĩnh mạch cho chó với các liều đến 0,02 mg/kg/ngày trong 4 tuần. Tiêm dưới da 0,001 mg/kg/ngày cho chuột cống và tiêm tĩnh mạch 0,005 mg/kg một lần mỗi 2-3 ngày cho chó cho đến 52 tuần cũng được dung nạp tốt.

Thận được xác định là cơ quan chủ yếu đối với độc tính trong các nghiên cứu tiêm acid zoledronic. Trong các nghiên cứu truyền tĩnh mạch, khả năng dung nạp thận đã được quan sát thấy ở chuột với liều lên đến 0,6 mg/kg và ở chó với liều 0,5 mg/kg nhưng khoảng cách liều là khác nhau.

Dấu hiệu thường gặp nhất trong các nghiên cứu dùng liều lặp lại bao gồm tăng thể xốp của hành xương của các xương dài ở động vật đang phát triển gần như với tất cả liều, là dấu hiệu phản ánh hoạt tính dược lý chống tiêu xương của hợp chất này.

Độc tính trên sự sinh sản

Các nghiên cứu về quái thai học được thực hiện ở 2 loài, cả hai đều qua đường tiêm dưới da acid zoledronic. Đã quan sát thấy quái thai ở chuột cống với liều > 0,2 mg/kg/ngày và biểu hiện bằng dị dạng bên ngoài, nội tạng và xương. Sinh khó đã được ghi nhận tại liều thấp nhất (0,01 mg/kg /ngày) khi thử nghiệm trên chuột cống.

Không thấy tác dụng gây quái thai hoặc trên phôi/thai thỏ mặc dù độc tính rõ ở mẹ với liều 0,1 mg/kg/ngày. Các tác động bất lợi lên mẹ có liên quan đến và có thể được gây ra bởi tình trạng hạ calci máu do thuốc.

Độc tính gây biến dị

Zoledronic acid không gây biến dị gen trong các thử nghiệm gây biến dị *in vitro* và *in vivo*.

Độc tính gây ung thư

Trong các nghiên cứu dùng đường uống về độc tính gây ung thư ở động vật gặm nhấm, zoledronic acid cho thấy không có khả năng gây ung thư.

Quy cách đóng gói:

Túi 100ml

Hộp 1 túi, 5 túi, 10 túi

Bảo quản: Bảo quản ở nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

CPC1HN

https://trungtamthuoc.com/

Nhà sản xuất

Công ty cổ phần Dược phẩm CPC1 Hà Nội

Cụm công nghiệp Hà Bình Phương, xã Văn Bình, huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội

HSBS2 03/2025