

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ZOLEDRO - BFS

(Zoledronic acid 5 mg/5 ml)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần:

Mỗi ml chứa:

Thành phần hoạt chất:

Zoledronic acid :..... 1 mg

Thành phần tá dược: Manitol, Tri-sodium citrat dihydrate, Nước cất pha tiêm.

Dạng bào chế: Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền.

Mô tả: Dung dịch trong suốt không màu

Giá trị pH: 4.5 - 7.0

Chỉ định

- Điều trị loãng xương ở các đối tượng:

+ Phụ nữ mãn kinh

+ Nam giới trưởng thành

Với nguy cơ gãy xương cao bao gồm cả đối tượng mới gây xương hống

- Điều trị loãng xương trong các trường hợp sử dụng glucocorticoid kéo dài ở các đối tượng:

+ Phụ nữ mãn kinh

+ Nam giới trưởng thành

Với nguy cơ gãy xương cao

- Điều trị bệnh Paget xương.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

ZOLEDRO – BFS là dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền, được sử dụng để tiêm truyền theo đường tĩnh mạch.

- Không được trộn dung dịch **ZOLEDRO – BFS** đã pha với các dung dịch truyền chứa calci hoặc cation hóa trị hai, như dung dịch ringer lactat.

- Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền **ZOLEDRO – BFS** được pha loãng thêm với 100 ml dung dịch truyền không chứa calci (tức dung dịch NaCl 0,9% khối lượng/thể tích hoặc dung dịch glucose 5% khối lượng/thể tích).

- Dung dịch nên được sử dụng ngay sau khi pha. Nếu chưa dùng ngay lập tức thì phải được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2-8°C, tối đa trong vòng 4 giờ. Đối với dung dịch bảo quản trong tủ lạnh, phải để dung dịch trở lại nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.

- Dung dịch chứa acid zoledronic được sử dụng truyền tĩnh mạch một lần với thời gian truyền trên 15 phút. Phải bù nước trước, trong và sau khi truyền (đạt và duy trì lượng nước tiểu thải ra 2 lít/ngày).

- Phải truyền bằng đường truyền riêng không chung với các thuốc khác.

Liều lượng:

Điều trị loãng xương

- Để điều trị loãng xương sau mãn kinh, loãng xương ở nam giới và điều trị loãng xương do sử dụng glucocorticoid, liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều 5 mg acid zoledronic một lần một năm.

- Thời gian điều trị thuốc nhóm bisphosphonat (zoledronic acid) tối ưu cho bệnh loãng xương chưa được thiết lập. Nhu cầu tiếp tục điều trị nên được đánh giá lại định kỳ dựa trên lợi ích và nguy cơ khi sử dụng của **ZOLEDRO – BFS** trên cơ sở từng bệnh nhân, thông thường từ 5 năm sử dụng trở lên.

- Bệnh nhân gây xương hống: **ZOLEDRO – BFS** nên được sử dụng ít nhất sau 2 tuần sau khi tiến hành phẫu thuật xương hống. Để phòng ngừa gây xương làm sáng sau gây xương hống do chấn thương nhẹ, liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều đơn 5 mg **ZOLEDRO – BFS** 1 lần /năm. Đối với những bệnh nhân mới bị gãy xương hống do chấn thương, khuyến cáo dùng liều tấn công 50.000 đến 125.000 IU vitamin D đường uống hoặc tiêm bắp trước khi truyền dung dịch **ZOLEDRO – BFS** lần đầu tiên.

Bệnh Paget xương

- Để điều trị bệnh Paget xương, zoledronic acid nên được quy định chỉ bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh Paget xương. Liều khuyến cáo là truyền tĩnh mạch một liều duy nhất 5 mg acid zoledronic.

- Ở những bệnh nhân bị Paget xương, nên đặc biệt khuyến cáo bổ sung canxi đầy đủ tương ứng với ít nhất 500 mg nguyên tố canxi 2 lần/ngày trong ít nhất 10 ngày sau khi dùng Zoledro-BFS

- Điều trị nhắc lại ở bệnh nhân Paget xương: Sau lần điều trị ban đầu với Zoledro-BFS, cần đánh giá đáp ứng của thuốc trên từng bệnh nhân. Liều nhắc lại bao gồm 1 liều 5 mg zoledronic acid truyền tĩnh mạch sau khoảng 1 năm hoặc lâu hơn kể từ liều ban đầu ở những bệnh nhân có dấu hiệu tái phát. Dữ liệu về điều trị Paget xương tái phát còn hạn chế.

Đối tượng đặc biệt:

- Bệnh nhân suy thận:

+ Thuốc được chống chỉ định ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 35 ml/phút

+ Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥ 35 ml/phút.

- Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều

- Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều do tính khả dụng sinh học, phân bố và thải trừ tương tự ở bệnh nhân cao tuổi và trẻ hơn.

- Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của acid zoledronic ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi không có dữ liệu nghiên cứu.

Chống chỉ định

Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú.

Bệnh nhân quá mẫn với acid zoledronic hoặc với các bisphosphonat hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân bị hạ Calci máu.

Suy thận nặng với độ thanh thải creatinin <35 ml/phút.

Cảnh báo và thận trọng

Phải đánh giá tình trạng bệnh nhân để có phương án bù nước thích đáng.

Cần tránh tiếp quá nhiều nước cho bệnh nhân có nguy cơ suy tim.

Cần theo dõi cẩn thận các thông số chuyển hóa chuẩn có liên quan tới tăng calci máu, như đo nồng độ trong huyết thanh của calci, phosphat và magnesi sau khi khởi đầu dùng acid zoledronic. Nếu gặp hạ calci máu, hạ phosphat máu hoặc hạ magnesi máu, có thể cần phải điều trị bổ sung trong thời gian ngắn. Thông thường các bệnh nhân tăng calci máu mà không được điều trị thì sẽ có một mức độ nhất định về suy chức năng thận, do đó cần cân nhắc theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Chưa xác định được mức độ an toàn của acid zoledronic với bệnh nhân nhi, nên cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho đối tượng này.

Bệnh nhân suy thận:

- Việc sử dụng acid zoledronic ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <35 ml/phút) không được khuyến cáo do làm tăng nguy cơ suy thận ở người này.

Những biện pháp phòng ngừa sau đây cần được xem xét để giảm thiểu nguy cơ phản ứng bất lợi trên thận:

• Độ thanh thải creatinine nên được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế sử dụng công thức Cockcroft-Gault trước mỗi liều sử dụng.

• Tăng đột biến creatinine huyết thanh có thể lớn hơn ở bệnh nhân suy thận cơ bản.

• Creatinine huyết thanh nên được xem xét ở bệnh nhân có nguy cơ cao.

• Nên được sử dụng cẩn thận khi dùng đồng thời với các sản phẩm được khác có thể ảnh hưởng đến thận

• Cần tính toán bù nước trước khi sử dụng.

• Một liều duy nhất không được vượt quá 5 mg và thời gian truyền phải là ít nhất 15 phút

Đối với các bệnh nhân suy thận, cần được đánh giá thích hợp và cân nhắc lợi ích, nguy cơ khi sử dụng thuốc.

Bệnh nhân suy gan:

Vì chỉ có các dữ liệu lâm sàng rất hạn chế ở bệnh nhân suy gan nghiêm trọng, nên không có khuyến cáo đặc hiệu cho các đối tượng này.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không có bằng chứng chính liệu do tính khả dụng sinh học, phân bố và thải trừ tương tự ở bệnh nhân cao tuổi và trẻ hơn.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của acid zoledronic ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi không có dữ liệu nghiên cứu.

Hoạt tử xương hăm:

Hoạt tử xương hăm đã được ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng acid zoledronic để điều trị loãng xương (xem thêm mục **Tác dụng không mong muốn**). Việc bắt đầu điều trị bằng acid zoledronic hoặc bắt đầu một đợt điều trị mới cho bệnh nhân nên được trì hoãn trên những bệnh nhân có vết thương mô mềm hở chưa lành tại vùng miệng. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ được khuyến cáo kiểm tra để phòng ngừa các vấn đề răng miệng và đánh giá lợi ích – nguy cơ trước khi điều trị bằng acid zoledronic.

Khi đánh giá nguy cơ hoạt tử xương hăm trên bệnh nhân, cần bỏ ý tế các cân nhắc những yếu tố sau:

+ Hiệu lực của chế phẩm thuốc gây ức chế tiêu xương (vì nguy cơ tăng theo hoạt lực của thuốc), đường dùng (nguy cơ cao hơn khi dùng thuốc đường tĩnh và sự tích lũy thuốc.

+ Ung thư, các bệnh máu kém (ví dụ: thiếu máu, rối loạn đông máu, nhiễm khuẩn) và hút thuốc.

+ Thuốc dùng đồng thời: corticosteroid, hóa trị liệu, các chất ức chế tạo mạch và xạ trị vùng đầu cổ.

+ Vệ sinh răng miệng kém, bệnh nha chu, răng giả không khớp, tiền sử bệnh răng miệng hoặc tiến hành thủ thuật nha khoa xâm lấn như nhổ răng.

Tất cả các bệnh nhân được khuyến khích duy trì vệ sinh răng miệng, kiểm tra sức khỏe răng miệng định kỳ và thông báo ngay sau khi gặp phải những vấn đề về răng miệng như xô lệch răng, đau hoặc sưng răng, chảy máu không lành trong quá trình điều trị bằng acid zoledronic. Việc tiến hành các thủ thuật nha khoa xâm lấn trên bệnh nhân đang điều trị bằng acid zoledronic cần được tiến hành một cách thận trọng và các xạ thời điểm bệnh nhân đang điều trị.

Trên bệnh nhân có hoạt tử xương hăm do sử dụng acid zoledronic, cần sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sỹ điều trị và nha sỹ hoặc bác sỹ phẫu thuật răng miệng có chuyên môn về hoạt tử xương hăm. Nếu có thể, xem xét việc tạm ngừng điều trị cho bệnh nhân đến khi tình trạng hoạt tử xương hăm cải thiện và các yếu tố nguy cơ giảm nhẹ.

Sử dụng thuốc cho trẻ em

Chưa có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của acid zoledronic trên trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi nên không khuyến cáo sử dụng.

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

Không sử dụng cho phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc trong các tài liệu tham khảo được.

Tương tác thuốc
Trong các nghiên cứu lâm sàng, acid zoledronic được dùng phối hợp với các thuốc thường dùng chứa ung thư, thuốc lợi tiểu, kháng sinh và thuốc giảm đau mà không thấy có tương tác rõ ràng. Acid zoledronic

không thấy gắn rõ vào protein huyết tương và không ức chế in vitro enzym P450 trên người, nhưng chưa có nghiên cứu tương tác lâm sàng chính thức.

Cần thận trọng khi dùng bisphosphonat như acid zoledronic cùng sinh sin 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. Cũng cần chú ý đến khả năng giảm magnesi máu trong thời gian điều trị.

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

Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn gặp như sau:

Tần suất gặp của các ADR:

Thường gặp: ADR > 1/100

Ít gặp: 1/100> ADR > 1/1000

Hiếm gặp: ADR < 1/1000

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Ít gặp	Cúm, viêm mũi họng
Máu và rối loạn hệ bạch huyết	Ít gặp	Bệnh thiếu máu
Hệ thống miễn dịch	Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn bao gồm cả trường hợp hiếm hoi của co thắt phế quản, mày đay và phù mạch, và những trường hợp rất hiếm hoi của phản vệ phản ứng / sốc
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Hay gặp Ít gặp Rất hiếm	Hạ calci máu Chán ăn, giảm sự thèm ăn Hoạt tử ống tụy ngoại
Rối loạn tâm thần	Hiếm gặp	Mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Hay gặp Hiếm gặp	Nhức đầu, chóng mặt Thờ ơ, dị cảm, buồn ngủ, run, ngất.
Rối loạn mắt	Hiếm gặp	Viêm kết mạc, đau mắt Viêm màng bồ đào, viêm mống mắt
Tai và hệ thống tiến đình	Hiếm gặp	Chóng mặt
Rối loạn tim	Hay gặp Hiếm gặp	Rung tâm nhĩ Đánh trống ngực
Rối loạn mạch máu	Hiếm gặp	Tăng huyết áp, đau bụng Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp	Hiếm gặp	Ho, khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Hay gặp Hiếm gặp	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy Rối loạn tiêu hóa, đau bụng, trào ngược dạ dày, táo bón, khô miệng, viêm thực quản, đau răng, viêm dạ dày
Da và các rối loạn mô dưới da	Hiếm gặp	Phát ban, ban đỏ
Cơ xương khớp và rối loạn mô liên kết	Hay gặp Hiếm gặp	Đau cơ, đau khớp, đau xương, đau lưng. Cổ đau, cứng cơ xương khớp, sưng khớp, co thắt cơ, đau vai, đau ngực cơ xương, đau cơ xương khớp, cứng khớp, viêm khớp, suy nhược cơ bắp, hoạt tử xương hăm
Rối loạn thận và tiết niệu	Hiếm gặp	Tăng creatinin máu, protein niệu Suy thận ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Tỷ lệ không xác định*	Các trường hợp hoạt tử xương hăm đã được ghi nhận, chủ yếu trên bệnh nhân ung thư được điều trị bằng các chế phẩm thuốc gây ức chế tiêu xương, trong đó có acid zoledronic (xem thêm mục Thận trọng). Trong đó, một thử nghiệm lâm sàng lớn được tiến hành trên 7736 bệnh nhân, biến cố hoạt tử xương hăm được báo cáo trên một bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng Aclasta (acid zoledronic) và một bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng giả được. Các trường hợp hoạt tử xương hăm liên quan đến sử dụng acid zoledronic đã được ghi nhận.
Các rối loạn khác	Phổ biến Hay gặp Hiếm gặp	Sốt Các triệu chứng giống như cúm, ớn lạnh, mệt mỏi, suy nhược, đau, khó chịu. Phù ngoại biên, khát nước, phản ứng giai đoạn cấp tính, đau ngực, mất nước thủ cấp với các triệu chứng sốt, nôn mửa và tiêu chảy.

** Dựa trên các báo cáo ghi nhận trong quá trình thuốc lưu hành trên thị trường. Không thể xác định tần suất dựa trên những dữ liệu hiện có. (xem thêm mục **Thận trọng**)*

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

Quá liều và cách xử trí

Chưa có nhiều báo cáo về tình trạng quá liều của acid zoledronic trong các tài liệu tham khảo được. Bệnh nhân nào dùng liều cao hơn liều khuyến cáo cần được theo dõi cẩn thận, vì đã gặp 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). Nếu gặp giảm calci máu thì nên truyền calci gluconat khi có chỉ định trên lâm sàng.

Đặc tính được lực học

Nhóm dược lý: Nhóm thuốc điều trị các bệnh về xương, loãng xương

Mã ATC: M05BA08

Acid zoledronic thuộc nhóm bisphosphanat, là một chất ức chế tác dụng tiêu xương của hủy cốt bào. Các mục tiêu chủ yếu acid zoledronic trong tế bào hủy xương là synthase enzym farnesyl pyrophosphat. Thời gian dài tác dụng của axit zoledronic là do ái lực cao của nó với các vị trí hoạt động của farnesyl pyrophosphat (FPP) synthase và có ái lực cao với chất khoáng của xương.

Ngoài việc là một chất ức chế mạnh của sự tiêu xương, acid zoledronic cũng có thể góp phần vào hiệu quả trong điều trị bệnh xương dị căn. Các thuốc tính sau đây đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng:

- Trong cơ thể sống: Sự ức chế tái hấp thu xương osteoclastic, làm thay đổi môi trường tủy xương, làm hạn chế sự phát triển tế bào khối u, chống tạo mạch và chống đau.

- Trong ống nghiệm: Ức chế sự tăng sinh osteoblast, kìm hãm tế bào và ức động trực tiếp vào tế bào ung thư.

Được động học

Hấp thu, phân bố

Sau khi bắt đầu truyền acid zoledronic, nồng độ thuốc trong huyết tương tăng nhanh, đạt định vào cuối thời gian truyền, tiếp theo là giảm nhanh tới < 10% của đỉnh sau 4 giờ và < 1% của đỉnh sau 24 giờ và sau đó là thời kỳ dài có nồng độ rất thấp, tức không vượt quá 0,1%

Thải trừ

Theo đường tĩnh mạch, acid zoledronic được đào thải theo quá trình 3 pha: pha kép, liên nhanh khởi đại tuần hoàn, với các thời gian bán thải t½ alpha là 0,24 giờ và t½ beta là 1,87 giờ; tiếp theo là pha đào thải kéo dài với t½ gamma (thời gian bán thải cuối cùng) là 146 giờ. Không có tích lũy thuốc trong huyết tương sau nhiều liều thuốc dùng từng 28 ngày.

Acid zoledronic không chuyển hóa và đào thải nguyên vẹn qua thận. Qua 24 giờ đầu tiên, có 39 ± 16% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu, phần còn lại gắn chủ yếu vào mô xương. Sự hấp thu vào mô xương này phổ biến cho tất cả các thuốc thuộc nhóm bisphosphonat, có lẽ là do cấu trúc tương tự với pyrophosphate. Từ mô xương, thuốc sẽ trở lại rất chậm vào đại tuần hoàn để rồi thải qua thận. Độ thanh lọc toàn phần của cơ thể là 5,04 ± 2.5 lít/giờ, không phụ thuộc liều và không bị ảnh hưởng bởi giới, tuổi, chủng tộc và bất thể trọng. Tăng thời gian truyền từ 5 tới 15 phút sẽ làm giảm 30% nồng độ acid zoledronic vào cuối thời gian truyền, nhưng không có ảnh hưởng tới diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ trong huyết tương so với thời gian (AUC).

Không có dữ liệu được động học đối với acid zoledronic ở bệnh nhân có tăng calci máu hoặc ở bệnh nhân suy gan. Acid zoledronic không ức chế in vitro các enzym P450 của người, cho thấy không có sự biến đổi sinh học và trong các nghiên cứu trên súc vật, tìm thấy < 3% liều dùng trong phân, chúng nó không có vai trò đáng kể cho chức năng gan trong được động học của acid zoledronic.

Độ thanh lọc của acid zoledronic qua thận có tương quan với độ thanh lọc creatinin, độ thanh lọc qua thận của thuốc này là 75 ± 33% độ thanh lọc creatinin, tính trung bình là 84 ± 29 mL/phút (22-143mL/phút) khi đo ở 64 bệnh nhân ung thư tham gia nghiên cứu. Phân tích theo nhóm cho thấy nếu bệnh nhân có ClCR là 20 mL/phút (suy thận nghiêm trọng) hoặc 50 mL/phút (suy thận vừa), thì độ thanh lọc tương ứng của acid zoledronic là 37% (nặng) hoặc 72% (vừa) của một bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin (ClCR) là 84 mL/phút. Chỉ có một ít dữ liệu được động học về bệnh nhân suy thận nghiêm trọng (ClCR < 30 mL/phút). Acid zoledronic không có ái lực với các thành phần tế bào của máu và gắn yếu vào protein huyết tương (gắn khoảng 56%) và không phụ thuộc vào nồng độ acid zoledronic.

Quy cách đóng gói:

Ổng nhựa 5,0 mL.1 ống nhựa/túi nhóm. Hộp 10 ống nhựa.
Bảo quản
Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, trong bao bì kín, dưới 30°C

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Ổng thuốc sau khi mở túi nhóm chỉ nên sử dụng trong 5 ngày.

Dung dịch sau khi pha nên được sử dụng ngay, hoặc chỉ sử dụng sau 4 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (nhiệt độ 2-8°C).

Tiêu chuẩn chất lượng:Tiêu chuẩn cơ sở

 Nhà sản xuất CPC IHN Công ty cổ phần Dược phẩm CPC Hà Nội Cum Công nghiệp Hà Bình Phương, xã Văn Bình, huyện Thường Tín, thành phố Hà Nội
 T3-18-241225-T03061-C00301

Mặt 1

Kích thước 190 mm x 265 mm

Thay đổi tá dược Dạng bào chế theo cv

Mặt 2

Kích thước 190 mm x 265 mm