NOVARTIS

Aclasta®

Bisphosphonate

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất
Một chai 100 ml dung dịch chứa 5 mg acid zoledronic (khan), tương ứng với 5,330 mg acid zoledronic monohydrat.

Phần hoạt chất
Acid zoledronic (khan)

Thành phần tá dược
Mannitol, natri citrat, nước pha tiêm.
Công thức bào chế có thể khác nhau giữa các nước.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.
Dung dịch vô khuẩn, trong suốt và không màu.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị loãng xương (osteoporosis) ở phụ nữ sau mãn kinh để làm giảm tỷ lệ gãy xương đùi (hip fracture), gãy xương đốt sống (vertebral fracture) và gãy xương ngoài đốt sống (non-vertebral fracture) và để làm tăng mật độ chất khoáng của xương.
- Phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương đùi ở nam giới và phụ nữ.
- Điều trị loãng xương ở nam giới
- Điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid
- Điều trị bệnh Paget xương (Paget's disease of bone)

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng
Nhóm đối tượng bệnh nhân chung
Tỷ lệ các triệu chứng xảy ra trong vòng 3 ngày đầu sau khi dùng Aclasta (như sốt, các triệu chứng giống cúm, đau cơ, đau khớp, đau đầu, nôn và tiêu chảy) có thể giảm khi sử dụng paracetamol hoặc ibuprofen sớm sau khi dùng Aclasta (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC).

Điều trị loãng xương sau mãn kinh
Để điều trị loãng xương sau mãn kinh, liều khuyến cáo là tiêm truyền tĩnh mạch một liều Aclasta 5 mg 1 lần trong năm.
Để bổ sung đầy đủ calci và vitamin D là điều quan trọng đối với phụ nữ bị loãng xương nếu chế độ ăn không đầy đủ (xem phần CÂN NHẮC ĐẾN TRƯỚC KHI DÙNG).

Phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương đùi
Để phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương đùi do chấn thương nhẹ, liều khuyến cáo là tiêm truyền tĩnh mạch một liều Aclasta 5 mg 1 lần trong năm.
Đối với những bệnh nhân mới bị gãy xương đùi 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 tiêm truyền dung dịch Aclasta lần đầu tiên.
Khuyến cáo bổ sung calci và vitamin D cho bệnh nhân được điều trị để phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương đùi do chấn thương nhẹ (xem phần CÂN NHẮC VÀ THẬN TRỌNG).

Điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid
Để điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid, liều khuyến cáo tiêm truyền tĩnh mạch một liều Aclasta 5 mg 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 chế độ ăn không đầy đủ (xem phần CÂN NHẮC VÀ THẬN TRỌNG).

Điều trị bệnh Paget xương
Để điều trị bệnh Paget, Aclasta chỉ nên được kê đơn bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị bệnh Paget xương. Liều khuyến cáo là tiêm truyền tĩnh mạch một liều Aclasta 5 mg.
Tái điều trị bệnh Paget: Sau khi bắt đầu điều trị bệnh Paget bằng Aclasta, đã quan sát thấy giai đoạn thuyên giảm bệnh kéo dài trung bình 7,7 năm ở những bệnh nhân đáp ứng. Vì bệnh Paget xương là một bệnh suốt đời, việc tái điều trị dường như là cần thiết. Việc tái điều trị bệnh Paget xương bao gồm tiêm truyền tĩnh mạch bổ sung Aclasta 5 mg sau khoảng thời gian một năm hoặc lâu hơn kể từ khi khởi đầu điều trị. Dành giá định kỳ nồng độ phosphatase kiềm trong huyết thanh của bệnh nhân, ví dụ mỗi 6 đến 12 tháng và đánh giá đáp ứng lâm sàng với điều trị để đưa ra quyết định khi nào cần tái điều trị dựa trên từng cá thể.
Trong trường hợp không có các triệu chứng lâm sàng nặng hơn (ví dụ đau xương hoặc các triệu chứng chèn ép) và/hoặc chụp cắt lớp xương phù hợp với bệnh Paget xương tái phát, lần tiêm truyền tĩnh mạch thứ hai của Aclasta không nên sử dụng sớm hơn 12 tháng sau lần đầu điều trị (xem mục Các nghiên cứu lâm sàng). Ở bệnh nhân bị bệnh Paget, khuyến cáo bổ sung vitamin D đầy đủ khi dùng Aclasta. 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 Aclasta (xem phần CÂN NHẮC VÀ THẬN TRỌNG).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân suy thận
Chống chỉ định dùng Aclasta cho bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin < 35 ml/phút (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và CÂN NHẮC VÀ THẬN TRỌNG).
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 nhi
Không khuyến cáo dùng Aclasta cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi do thiếu dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả.

Thời gian điều trị
Thời gian điều trị tối ưu trong dài hạn bằng Aclasta chưa được xác định. Bệnh nhân điều trị bằng Aclasta cần được đánh giá định kỳ về đáp ứng tối ưu với điều trị và sự cần thiết để tiếp tục điều trị trong dài hạn, dựa trên đáp ứng của họ đối với điều trị, nguy cơ gãy xương và các bệnh mắc kèm.
Bệnh nhân có nguy cơ gãy xương thấp cần được xem xét cho ngưng thuốc sau 3 năm đầu điều trị với Aclasta, trong khi các bệnh nhân có nguy cơ cao nên cân nhắc việc tiếp tục điều trị định kỳ. Những bệnh nhân không tiếp tục điều trị nên được đánh giá lại nguy cơ gãy xương định kỳ mỗi 2-3 năm và tái điều trị nếu cần thiết.

Cách dùng
Aclasta (5 mg trong 100 ml có sẵn cho dung dịch tiêm truyền) được dùng đường tĩnh mạch qua một cây tiêm truyền mở lỗ thông với tốc độ tiêm truyền hằng định. Thời gian tiêm truyền không được dưới 15 phút.
Bệnh nhân phải được bù nước thích hợp trước khi dùng Aclasta. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) và đối với những bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu (xem phần CÂN NHẮC VÀ THẬN TRỌNG).

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ
Aclasta không được pha trộn hoặc dùng chung đường tĩnh mạch với bất kỳ thuốc nào khác và phải được dùng qua một đường tiêm truyền riêng có mở lỗ thông với tốc độ tiêm truyền hằng định. Nếu được trị liệu, cần để dung dịch được trừ lạnh trở về nhiệt độ phòng trước khi dùng. Phải tuân thủ các kỹ thuật vô khuẩn trong suốt thời gian chuẩn bị tiêm truyền.

Thuốc chỉ sử dụng một lần. Bất kỳ dung dịch thuốc không dùng đến phải được loại bỏ. Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt, không có tiểu phân và không màu.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Hạ calci máu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- Suy thận nặng với độ thanh thải creatinin < 35 ml/phút (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- Phụ nữ có thai và cho con bú (xem phần PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ, NỮ GIỚI VÀ NAM GIỚI CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN).
- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược hoặc với nhóm bisphosphonate.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thận trọng chung
Liều acid zoledronic 5 mg phải được tiêm truyền trong thời gian ít nhất 15 phút.
Aclasta có cùng hoạt chất với Zometa (acid zoledronic) thường dùng trong các chỉ định về ung thư, bệnh nhân đang điều trị bằng Zometa không được dùng Aclasta.
Bệnh nhân phải được bù nước thích hợp trước khi dùng Aclasta. Điều này đặc biệt quan trọng ở người cao tuổi và đối với bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu. Hạ calci máu tồn tại từ trước phải được điều trị bằng cách bổ sung đầy đủ calci và vitamin D trước khi bắt đầu điều trị bằng Aclasta (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 hormone tuyến cận giáp, kém hấp thu calci ở ruột). Thầy thuốc cần cân nhắc để theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.

Suy thận
Chống chỉ định dùng Aclasta 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 Aclasta (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC, các báo cáo tự phát sau khi thuốc lưu hành), đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước hoặc có các yếu tố nguy cơ khác bao gồm người cao tuổi, phối hợp thuốc gây độc thận, các thuốc lợi tiểu (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC), hoặc mất nước xảy ra sau khi sử dụng Aclasta. Suy thận đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sau khi dùng liều duy nhất. Suy thận yêu cầu phải lọc máu hoặc có kết cục tử vong hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân đang bị suy thận hoặc có bất cứ yếu tố nguy cơ nào như được mô tả trên.
Cần lưu *ý đến những thận trọng sau đây để làm* giảm thiểu nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi trên thận:
- Cần tính toán độ thanh thải creatinin (ví dụ như theo công thức Cockcroft-Gault) trước mỗi lần dùng Aclasta. Tăng creatinin huyết thanh thoáng qua có thể cao hơn ở những bệnh nhân đang bị suy chức năng thận, cần xem xét theo dõi tạm thời creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ.
- Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời Aclasta với các thuốc khác có thể ảnh hưởng đến chức năng thận (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC).
- Các bệnh nhân, đặc biệt người cao tuổi và những bệnh nhân đang điều trị với thuốc lợi tiểu, nên được bổ sung nước thích hợp trước khi dùng Aclasta.
- Liều dùng Aclasta một lần không nên vượt quá 5 mg và thời gian tiêm truyền không dưới 15 phút (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Bổ sung calci và vitamin D

Điều trị loãng xương
Bổ sung đầy đủ calci và vitamin D là điều quan trọng đối với nam giới và phụ nữ bị loãng xương nếu chế độ ăn không đầy đủ.

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

Điều trị bệnh Paget xương
Tăng chu chuyển xương là một đặc trưng của bệnh Paget xương. Do khởi phát tác động nhanh của acid zoledronic đối với chu chuyển xương, hạ calci máu thoáng qua, đôi khi có triệu chứng, có thể xảy ra và thường tối đa trong 10 ngày đầu sau khi tiêm truyền Aclasta (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC).
Khuyến cáo bổ sung vitamin D đầy đủ khi dùng Aclasta. 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 Aclasta.
Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng hạ calci máu. Thầy thuốc cần xem xét theo dõi lâm sàng những bệnh nhân có nguy cơ.

Đau cơ xương
Mất chức năng xương, khớp nặng và thoáng qua và/hoặc đau cơ hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng bisphosphonate, bao gồm cả Aclasta.

Hoại tử xương hàm
Hoại tử xương hàm đã được ghi nhận trên những bệnh nhân sử dụng acid zoledronic để điều trị loãng xương (xem thêm mục PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC). 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 mở miệng 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 hoại tử xương hàm trên bệnh nhân, cần bộ ý tế cần cân nhắc những yếu tố sau:
- Hiệu lực của chế phẩm thuốc gây ức chế tiêu xương (ví nguy cơ tăng theo hoạt lực của thuốc), đường dùng (nguy cơ cao hơn khi dùng thuốc đường tiêm) và sự tích lũy thuốc.
- Ung thư, các bệnh mắc kèm (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 bệnh nhân được khuyến khích duy trì vệ sinh răng miệng, kiểm tra sức khỏe răng miệng định kỳ và thông báo ngay khi gặp phải những vấn đề về răng miệng như xô lệch răng, đau hoặc sưng răng, chảy mủ 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 cách xa thời điểm bắt đầu điều trị.
Trên bệnh nhân có hoại tử xương hàm do sử dụng acid zoledronic, cần cử sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sỹ điều trị và nha sỹ hoặc bác sỹ phẫu thuật răng miệng có chuyên môn về hoại tử xương hàm. Nếu có thể, xem xét việc tạm ngừng điều trị cho bệnh nhân đến khi tình trạng hoại tử xương hàm cải thiện và các yếu tố nguy cơ giảm nhẹ.

Các hoại tử xương khác
Các trường hợp hoại tử xương khác (bao gồm cả xương đùi, đầu gối và xương cánh tay) cũng đã được báo cáo; tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả chưa được xác định trong quần thể được điều trị bằng Aclasta.

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 có liên quan với điều trị bằng bisphosphonate, chủ yếu ở những bệnh nhân được điều trị loãng xương lâu dài. Gãy ngang hoặc gãy chéo ngắn có thể xảy ra bất cứ nơi nào dọc theo xương đùi từ ngay dưới mấu chuyển nhỏ đến ngay trên lồi cầu. Gãy xương xảy ra sau một chấn thương nhỏ hoặc không chấn thương và một vài bệnh nhân bị đau ở vùng đùi hoặc vùng bẹn từ vài tuần đến vài tháng trước khi có gãy xương đùi thật sự.
Gãy xương thường cả hai bên; do đó ở những bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonate bị gãy thân xương đùi cần phải thăm khám xương đùi đối bên. Hiện lượng lần xương kém của những gãy xương này cũng đã được báo cáo. Ngưng điều trị bisphosphonate ở bệnh nhân nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình nên được xem xét trong khi chờ đánh giá giữa nguy cơ và lợi ích của từng người bệnh. Mối quan hệ nhân quả chưa được xác lập vì các dạng gãy xương này cũng xảy ra ở những bệnh nhân loãng xương không được điều trị bằng bisphosphonate.
Trong quá trình sử dụng bisphosphonate, bao gồm cả Aclasta, bệnh nhân cần được tư vấn để báo cáo bất kỳ các triệu chứng đau ở đùi hoặc bẹn và bất kỳ bệnh nhân nào có các triệu chứng như vậy nên được đánh giá về khả năng gãy xương đùi.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

Tóm tắt các dữ liệu về độ an toàn
Các phản ứng bất lợi được trình bày trong phần này xuất phát từ nhiều nghiên cứu khác nhau trong chương trình nghiên cứu lâm sàng (xem phần NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).
Aclasta được nghiên cứu trong:
- Loãng xương sau mãn kinh trong một thử nghiệm và gãy xương đã đăng ký thuốc, nghiên cứu đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (HORIZON – PFT) bao gồm 7.736 phụ nữ và mở rộng nghiên cứu trên 2.456 phụ nữ.
- Bệnh Paget - trong hai thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên về tính an toàn và hiệu quả của thuốc trên 357 bệnh nhân.
- Phòng ngừa gãy xương trên lâm sàng ở những bệnh nhân mới bị gãy xương đùi do chấn thương nhẹ đã được chứng minh trong một nghiên cứu kết cục lâm sàng đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng bằng giả dược (HORIZON – RFT) trên 2.127 nam giới và phụ nữ.
- Điều trị và phòng ngừa loãng xương do sử dụng glucocorticoid trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, phân tần, có đối chứng với hoạt chất khác trên 833 nam giới và phụ nữ.
- Nam giới bị loãng xương hoặc loãng xương đáng kể thứ phát do giảm chức năng tuyến sinh dục trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, có đối chứng với hoạt chất khác trên 302 nam giới.
- Phòng ngừa mất xương trên 581 phụ nữ sau mãn kinh bị thiếu xương trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với giả dược, 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 đùi do chấn thương nhẹ, điều trị và phòng ngừa loãng xương do sử dụng glucocorticoid và bệnh Paget xương
Trong các nghiên cứu đã 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 đùi 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 của các phản ứng bất lợi nghiêm trọng so với giả dược hoặc thuốc so sánh và hầu hết các phản ứng bất lợi từ nhẹ đến trung bình. Aclasta được chỉ định dùng một lần trong năm trong tất cả các nghiên cứu đã được đề cập trên.
Cũng như các bisphosphonate dùng đường tiêm mạch, Aclasta có mối liên quan phổ biến nhất với các triệu chứng 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 đau đầu (6,5%), đa số triệu chứng này xảy ra trong 3 ngày đầu sau khi sử dụng Aclasta. Đa số các triệu chứng này về bản chất từ nhẹ đến trung bình và phục hồi trong vòng 3 ngày sau khởi phát. Tỷ lệ các triệu chứng này giảm đáng kể khi dùng liều Aclasta những lần tiếp theo.
Tỷ lệ các triệu chứng sau khi dùng thuốc xảy ra trong 3 ngày đầu sau khi sử dụng Aclasta, có thể giảm khoảng 50% khi dùng paracetamol hoặc ibuprofen sớm sau khi dùng Aclasta nếu cần.

Tóm tắt thành bảng các phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng
Các phản ứng bất lợi từ các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê theo phân loại hệ cơ quan trong MedDRA. Đây là những phản ứng bất lợi nghi ngờ do Aclasta (theo dành giả của nghiên cứu viên) trong các nghiên cứu gộp chúng minh cho 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 đùi do chấn thương nhẹ, điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid và bệnh Paget xương. Trong mỗi nhóm hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo tần số với biểu cổ đầu tiên là biểu cổ thường gặp nhất. Ngoài ra, tần số tương ứng sử dụng theo qui ước sau (CIOMS III) cũng được quy định cho mỗi phản ứng bất lợi: 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), bao gồm các báo cáo riêng lẻ.

Bảng 1 Các phản ứng bất lợi nghi ngờ đối với Aclasta (theo dành giả của nghiên cứu viên) trong các thử nghiệm lâm sàng

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh	
Ít gặp:	Bệnh cúm, viêm mũi họng
Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp:	Thiếu máu
Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp:	Giảm cảm giác thèm ăn*
Các rối loạn tâm thần	
Ít gặp:	Mất ngủ
Các rối loạn về hệ thần kinh	
Thường gặp:	Đau đầu, chóng mặt
Ít gặp:	Ngủ lịm*, dị cảm, buồn ngủ, run, ngất
Các rối loạn về mắt	
Ít gặp:	Viêm kết mạc, đau mắt
Hiếm gặp:	Viêm màng bồ đào*, viêm thượng củng mạc, viêm mống mắt.
Các rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp:	Chóng mặt.
Các rối loạn mạch máu	
Ít gặp:	Cao huyết áp, đỏ bừng
Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp:	Ho, khó thở *
Các rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp:	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy
Ít gặp:	Khó tiêu*, đau thượng vị, đau bụng*, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, táo bón, khô miệng, viêm thực quản*
Các rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp:	Phát ban, tăng tiết mồ hôi quá mức*, ngứa, hồng ban
Các rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp:	Đau co*, đau khớp*, đau xương, đau lưng, đau các chi.
Ít gặp:	Đau cổ, cứng cơ xương*, sưng khớp*, co thắt cơ, đau cơ xương ngực*, đau cơ xương, cứng khớp*, viêm khớp, yếu cơ.
Tỷ lệ không xác định**	Hoại tử xương hàm (xem thêm mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và phần "Phản ứng bất lợi của nhóm thuốc" thuộc mục PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC)
Các rối loạn thận và tiết niệu	
Ít gặp:	Tăng creatinin máu, tiểu lắt nhắt, protein niệu
Các rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	
Rất thường gặp:	Sốt
Thường gặp:	Triệu chứng giống cúm, ớn lạnh, mệt mỏi*, suy nhược, đau, ớn lạnh
Ít gặp:	Phù ngoại biên, khát*, phản ứng giải đoạn cấp tính*, đau ngực không do bệnh tim.

* Các phản ứng bất lợi được báo cáo thường gặp nhất trong các nghiên cứu đơn lẻ gồm có: *Rất thường gặp:* đau cơ, đau khớp, mệt mỏi, đau. *Thường gặp:* ngủ lịm, khó thở, khó tiêu, viêm thực quản, đau bụng, tăng tiết mồ hôi, cứng cơ xương, sưng khớp, đau co-xương ngực, cứng khớp, giảm cảm giác thèm ăn, khát, phản ứng giải đoạn cấp tính. *Ít gặp:* viêm màng bồ đào.
** Dựa trên 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.

Bảng 2 Các phản ứng bất lợi thêm vào được báo cáo trong các nghiên cứu đơn lẻ nhưng có tần suất thấp hơn ở nhóm dùng Aclasta so với ở nhóm giả dược

Rối loạn tim mạch	
Rung nhĩ*, 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 vị trí dùng thuốc	
Phản ứng tại vị trí tiêm truyền	
Xét nghiệm	
Tăng protein C phản ứng.	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ calci máu	
Rối loạn hệ thần kinh	
Rối loạn vị giác	

*Xem phần "Rung nhĩ" trong mục "Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn lọc" bên dưới

Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn lọc
Phản ứng bất lợi của nhóm thuốc

Suy giảm chức năng thận
Điều trị bằng các bisphosphonate đường tĩnh mạch, bao gồm cả acid zoledronic có liên quan với suy giảm chức năng thận, được biểu hiện như hủy hoại chức năng thận (tức là creatinin huyết thanh tăng) và trong số hiếm trường hợp bị suy thận cấp. Suy giảm chức năng thận đã được quan sát thấy sau khi dùng acid zoledronic, đặc biệt ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận từ trước hoặc có thêm các yếu tố nguy cơ (ví dụ như người cao tuổi, bệnh nhân ung thư đang hóa trị, phối hợp thuốc gây độc thận, phối hợp thuốc lợi tiểu, mất nước nặng, với đa số bệnh nhân đang dùng liều 4 mg mỗi 3-4 tuần), nhưng suy giảm chức năng thận cũng được quan sát thấy ở bệnh nhân sau khi dùng 1 liều đơn.
Trong giai đoạn nghiên cứu chính của thử nghiệm HORIZON-PFT, sự thay đổi về hệ số thanh thải creatinin (được đo hàng năm trước khi dùng thuốc) và tỷ lệ suy và giảm chức năng thận tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị bằng Aclasta và điều trị bằng giả dược trong 3 năm. Đã quan sát thấy tăng creatinin huyết thanh thoáng qua trong vòng 10 ngày ở 1,8% bệnh nhân được điều trị bằng Aclasta so với 0,8% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.
Trong giai đoạn mở rộng 3 năm của thử nghiệm HORIZON – PFT, 2,9% số bệnh nhân tiếp tục dùng Aclasta (tức là sử dụng Aclasta tổng cộng 6 năm) so với 0,65% số bệnh nhân không tiếp tục dùng (tức là sử dụng Aclasta 3 năm trong giai đoạn nghiên cứu chính sau đó là 3 năm dùng giả dược trong giai đoạn mở rộng) có tăng thoáng qua creatinin huyết thanh. Tuy nhiên, thay đổi trung bình so với khởi cứu của creatinin huyết thanh theo thời gian là < 0,5 µmol/l ở cả hai nhóm điều trị tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (lần lượt là +0,4 và – 0,26 µmol/l ở hai nhóm điều trị).
Trong các thử nghiệm chứng minh cho các chỉ định phòng ngừa gãy xương trên lâm sàng sau gãy xương đùi 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 hệ số thanh thải creatinin (được đo hàng năm trước khi dùng thuốc) và tỷ lệ suy và giảm chức năng thận tương tự nhau ở cả hai nhóm điều trị bằng Aclasta và 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 Aclasta. Không quan sát thấy các trường hợp hạ calci máu có triệu chứng. Trong giai đoạn mở rộng thử nghiệm HORIZON-PFT, 0,4% bệnh nhân dùng giả được trong giai đoạn chính của thử nghiệm này và dùng Aclasta trong giai đoạn mở rộng của thử nghiệm có xuất hiện các biến cố hạ calci máu (xem phần NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Không có biến cố hạ calci máu nào được xác nhận ở các nhóm khác. Tất cả các trường hợp đều không có triệu chứng, 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 calci huyết thanh dưới 1,87 mmol/l.
Trong các thử nghiệm về bệnh Paget, đã quan sát thấy hạ calci máu có triệu chứng trong khoảng 1% bệnh nhân, tất cả trường hợp này đều hồi phục.

Phản ứng tại vị trí tiêm truyền
Trong thử nghiệm HORIZON-PFT, đã có báo cáo về các phản ứng tại vị trí tiêm truyền như đỏ da, phù nề và/hoặc đau (0,7%) sau khi tiêm truyền acid zoledronic. Trong thử nghiệm HORIZON-RFT, tỷ lệ các phản ứng bất lợi tương đương nhau ở cả hai nhóm điều trị bằng Aclasta và giả dược.
Trong thử nghiệm điều trị loãng xương ở nam giới, tỷ lệ biến cố là 2,6% ở nhóm điều trị acid zoledronic và 1,4% ở nhóm điều trị alendronate.
Trong thử nghiệm điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid, không có phản ứng tại vị trí tiêm truyền nào được báo cáo.

Hoại tử xương hàm
Các trường hợp hoại tử xương hàm 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 CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Trong một thử nghiệm lâm sàng lớn tiến hành trên 7.736 bệnh nhân, biến cố hoại tử xương hàm 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 dược. Các trường hợp hoại tử xương hàm liên quan đến việc sử dụng acid zoledronic đã được ghi nhận.
Nhiều bệnh nhân trong số này có dấu hiệu nhiễm khuẩn tại chỗ bao gồm cả viêm tủy xương, 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 ghi nhận bao gồm chẩn đoán ung thư, *điều trị đồng thời* (ví dụ hóa trị, thuốc chống sinh mạch, xạ trị, corticosteroid) và các bệnh phối hợp (ví dụ thiếu máu, bệnh đông *máu, nhiễm khuẩn, bệnh về răng từ trước*). *Mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác định, cần thận trọng tránh phẫu thuật răng miệng vì sự hồi phục có thể bị kéo dài* (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
Trong thử nghiệm HORIZON-PFT *mở rộng* ở 2.456 bệnh nhân ITT, đã xác nhận hai trường hợp hoại tử xương hàm, một ở nhóm dùng Aclasta trong cả giai đoạn nghiên cứu chính và mở rộng (tức là sử dụng Aclasta tổng cộng 6 năm), và một ở nhóm bệnh nhân dùng giả dược trong giai đoạn nghiên cứu chính và dùng Aclasta trong giai đoạn mở rộng (tức là dùng Aclasta trong 3 năm). Cả hai bệnh nhân đều có tiền sử về sinh răng miệng kém và đều đã phục hồi hoàn toàn.
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 bị 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 toàn bộ của tất cả các biến cố bất lợi rung nhĩ là 2,5% (96 trên 3.862 bệnh nhân) ở nhóm dùng Aclasta so với 1,9% (75 trên 3.852 bệnh nhân) ở nhóm dùng giả dược. Tỉ lệ bị biến cố bất lợi rung nhĩ nghiêm trọng là 1,3% *(51 trên 3.862 bệnh nhân) ở nhóm dùng Aclasta, so với 0,6% (22 trên 3.852 bệnh nhân) ở nhóm dùng giả dược. Cơ chế thật sự tăng tỉ lệ rung nhĩ chưa được biết rõ.* Sự khác biệt được ghi nhận 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 Aclasta trong cả giai đoạn nghiên cứu chính và *mở* rộng (tức là dùng Aclasta tổng cộng 6 năm) so với 2,1% (13 trên 616 bệnh nhân) ở nhóm dùng Aclasta trong giai đoạn nghiên cứu chính (nghĩa là dùng Aclasta 3 năm) và dùng giả dược trong giai *đoạn mở rộng. Tỉ lệ biến cố bất lợi rung nhĩ nghiêm trọng là 2% (12 trên 613 bệnh nhân) ở nhóm bệnh* nhân dùng Aclasta 6 năm so với 1,1% (7 trên 616 bệnh nhân) ở nhóm dùng Aclasta 3 năm theo sau bởi 3 năm dùng giả dược. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Các phản ứng bất lợi báo cáo tự phát sau khi thuốc được lưu hành
Các phản ứng bất lợi sau được trích từ dữ liệu sau khi Aclasta được lưu hành trên thị trường, thông qua các báo cáo tự phát và trong y văn. Vì các phản ứng này được báo cáo một cách tính nguyện từ quần thể không rõ cỡ mẫu, 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 theo hệ cơ quan trong MedDRA. Trong mỗi nhóm cơ quan, các phản ứng bất lợi được liệt kê theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 3 Các phản ứng bất lợi từ các báo cáo tự phát và trong y văn (không rõ tần suất)

Rối loạn về mắt
Viêm củng mạc, viêm mô quanh 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 xảy ra sau dùng thuốc như sốt, nôn và tiêu chảy, tụt huyết áp ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tiềm ẩn, giảm phosphat máu
Rối loạn cơ xương và mô liên kết
Hoại tử xương hàm (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)
Rối loạn thận và tiết niệu
Suy thận cần lọc máu hoặc tử vong*, suy thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

*Đặc biệt ở các bệnh nhân bị suy thận từ trước hoặc các yếu tố nguy cơ khác như tuổi cao, phối hợp thuốc gây độc thận, phối hợp thuốc lợi tiểu, hoặc mất nước sau khi tiêm truyền.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC
Chưa có nghiên cứu được tiến hành về tương tác thuốc đặc hiệu với acid zoledronic. Acid zoledronic không được chuyển hóa toàn thân và không ảnh hưởng đến các enzyme cytochrome P450 ở người trên *in vitro* (xem phần DƯỢC ĐỘNG HỌC). Acid zoledronic không gắn kết nhiều với protein huyết tương (khoảng 23-40%) và vì vậy tương tác chiếm chỗ các thuốc gắn kết cao với protein huyết tương *dường như không xảy ra. Acid zoledronic* được thải trừ qua sự bài tiết ở thận.

Những thuốc có ảnh hưởng đến chức năng thận
Cẩn thận trọng khi dùng phối hợp Aclasta với các thuốc có ảnh hưởng đáng kể đến chức năng thận (ví dụ các aminoglycoside 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 phơi nhiễm toàn thân đối với các thuốc dùng phối hợp được bài tiết chủ yếu qua thận.

Tính tương kỵ
Không để dung dịch tiêm truyền Aclasta tiếp xúc với bất kỳ dung dịch nào chứa calci hoặc cation hóa trị II. Aclasta tương hợp với các loại vật liệu tiêm truyền đặc trưng polyvinylclorid (PVC), polyurethan (PUR) và polyethylen (PE).

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ, NỮ GIỚI VÀ NAM GIỚI CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Thai kỳ

Tóm tắt về nguy cơ
Aclasta bị chống chỉ định trong thai kỳ (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Các nghiên cứu trên chuột cống đã cho thấy tác động gây độc trên sinh sản. Nguy cơ có thể có trên người chưa được biết rõ. Có nguy cơ lý thuyết về tác hại trên thai nhi (ví dụ bất thường bộ xương và các bất thường khác) nếu phụ nữ có thai trong khi điều trị với bisphosphonate. Tác động của các yếu tố như thời gian từ khi ngưng dùng bisphosphonate đến khi thụ thai, thuốc bisphosphonate cụ thể đã dùng, và đường dùng lên nguy cơ này chưa được xác định (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

Dữ liệu

Dữ liệu trên người
Chưa có dữ liệu về việc sử dụng acid zoledronic ở phụ nữ có thai.

Dữ liệu trên động vật
Các nghiên cứu về quái thai được thực hiện ở 2 loài, cả hai đều qua đường tiêm dưới da acid zoledronic. Đã quan sát thấy sinh quái thai ở chuột cống với liều ≥ 0,2 mg/kg/ngày (2,4 lần so với liều dự đoán trên người, dựa trên so sánh diện tích dưới đường cong nồng độ) và được biểu hiện bằng các dị tật bên ngoài, nội tạng và bộ xương. Sinh khó được ghi nhận ở liều thấp nhất (0,01 mg/kg/ngày) được thử nghiệm trên chuột cống. Trên thỏ, không quan sát thấy tác dụng gây quái thai hoặc tác dụng trên phôi/thai nhi, mặc dù liều gây độc tính trên mẹ được xác định là 0,1 mg/kg/ngày. Các phản ứng bất lợi có liên quan đến, và có thể được gây ra bởi tính trạng hạ calci máu do thuốc.

Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt về nguy cơ
Chống chỉ định dùng Aclasta ở phụ nữ cho con bú (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Nữ giới và nam giới có khả năng sinh sản
Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyên là tránh mang thai trong khi đang điều trị bằng Aclasta.

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 LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC
Phản ứng bất lợi như 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.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ
Kinh nghiệm lâm sàng về quá liều cấp tính còn hạn chế. Những bệnh nhân được dùng liều cao hơn liều khuyến cáo cần được theo dõi cẩn thận. Trong trường hợp quá liều dẫn đến hạ calci máu có ý nghĩa lâm sàng, có thể phục hồi được bằng cách bổ sung calci uống và/hoặc tiêm truyền calci gluconate.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC
Nhóm dược lý: Bisphosphonate
Mã ATC: M05 BA08

Cơ chế tác dụng
Acid zoledronic thuộc nhóm bisphosphonate chứa nitơ và tác động chủ yếu trên xương. Nó là chất ức chế sự tiêu xương qua trung gian của hủy cốt bào. Tác dụng chọn lọc của bisphosphonate trên xương dựa vào ái lực cao của nhóm thuốc này đối với xương được khoáng hóa. Cũng như các bisphosphonate khác, acid zoledronic dùng đường tĩnh mạch được phân bố nhanh vào xương và khu trú trước hết vào các vị trí có sự luân chuyển xương cao. Đích phân tử chính của acid zoledronic trong hủy cốt bào là enzym farnesyl pyrophosphat synthase, nhưng không loại trừ các cơ chế khác. Thời gian tác động tương đối dài của acid zoledronic có thể quy cho là do ái lực gắn kết 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 Aclasta làm giảm nhanh tốc độ luân chuyển xương từ các mức đã tăng sau mãn kinh, với điểm cực tiểu đối với chỉ dấu sự tiêu xương quan sát được sau 7 ngày, và đối với chỉ dấu sự tạo xương quan sát được sau 12 tuần. Sau đó các chỉ dấu về xương được ổn định trong mức như trước khi mãn kinh. Không có sự giảm theo lũy tuyến chỉ dấu sự luân chuyển xương khi tiêm truyền liều lặp lại hàng năm.
Trong các nghiên cứu dài hạn trên động vật, acid zoledronic 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 khỉ cho thấy đáp ứng điển 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 xốp (trabecular bone) và xương đặc (Haversian bone). Đã quan sát thấy có sự tiếp tục tu sửa bộ xương ở các mẫu xương của tất cả động vật được điều trị acid zoledronic với liều dùng trong lâm sàng. Không có bằng chứng về giảm khoáng hóa xương, tích lũy dạng xương bất thường và mô xương sắp xếp không đều ở các động vật được điều trị.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC
Ở 64 bệnh nhân ung thư bị di căn xương có các dữ liệu dược động học dưới đây, khi tiêm truyền đơn liều và đa liều trong thời gian 5 phút và 15 phút với các liều 2, 4, 8 và 16 mg acid zoledronic, 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 tiêm truyền acid zoledronic, nồng độ của hoạt chất này trong huyết tương tăng nhanh, đạt nồng độ đỉnh khi kết thúc thời gian tiêm 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 tiêm truyền tĩnh mạch, acid zoledronic được đào thải theo quá trình 3 pha: biến mất hai pha nhanh khỏi tuần hoàn toàn thân, với thời gian bán thải $t_{1/2\ alpha}$ là 0,24 giờ và $t_{1/2\ beta}$ là 1,87 giờ, tiếp theo là pha đào thải kéo dài với thời gian bán thải tận cùng $t_{1/2\ gamma}$ là 146 giờ. Không có sự tích lũy hoạt chất này trong huyết tương sau khi tiêm truyền nhiều liều mỗi 28 ngày. Các pha phân bố sớm (alpha và beta, với các trị số $t_{1/2}$ ở trên) có thể biểu thị sự thu nhận nhanh vào xương và bài tiết qua thận.
Acid zoledronic 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 phóng thích rất chậm vào tuần hoàn toàn thân và được đào thải qua thận. Độ thanh thải toàn thân 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 acid zoledronic trong huyết tương. Tăng thời gian tiêm truyền từ 5 đến 15 phút làm giảm 30% nồng độ acid zoledronic vào lúc kết thúc tiêm truyền, nhưng không ảnh hưởng 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 tác thuốc đặc hiệu với acid zoledronic. Vì acid zoledronic không được chuyển hóa ở người và chất này được biết là có ít hoặc không có khả năng như là chất ức chế tác dụng trực tiếp và/hoặc phụ thuộc vào sự chuyển hóa không thuận nghịch của các enzyme P450, acid zoledronic dường như không làm giảm độ thanh thải chuyển hóa của các chất được chuyển hóa qua hệ enzyme cytochrom P450. Acid zoledronic không gắn kết cao với protein huyết tương (xấp xỉ khoảng 23-40%) và sự gắn kết này không phụ thuộc vào nồng độ. Vì vậy, tương tác do chiếm chỗ các thuốc gắn kết cao với protein huyết tương dường như không xảy ra.

Những đối tượng đặc biệt (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG)

Suy thận
Độ thanh thải qua thận của acid zoledronic có tương quan với độ thanh thải creatinin, độ thanh thải qua thận tương ứng với 75 ± 33% độ thanh thải creatinin, điều này 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 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 kèm tích lũy thuốc khi dùng đa liều bất kể tình trạng chức năng thận, cho thấy không cần điều chỉnh liều acid zoledronic khi suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin Cl_{cr} = 50 - 80 ml/phút) và trung bình (Cl_{cr} = 30 - 50 ml/phút). Chống chỉ định dùng Aclasta 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 creatinin ≥ 35 ml/phút.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Kết quả thử nghiệm lâm sàng trong điều trị loãng xương sau mãn kinh
Giai đoạn nghiên cứu chính thử nghiệm HORIZON –PFT: trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, Aclasta làm giảm có ý nghĩa nguy cơ gãy của 1 hay nhiều đốt sống mới/nặng hơn tại thời điểm 1 năm là 58%, 2 năm (68%), và 3 năm (67%) (P đều < 0,0001) và cũng giảm có ý nghĩa nguy cơ của gãy ít nhất 1 đốt sống mới mức độ trung bình hoặc nặng tại thời điểm 1 năm (60%), 2 năm (71%), 3 năm (70%) (p đều < 0,0001). Điều trị với Aclasta cũng làm giảm nguy cơ gãy xương đùi đến 40% sau 3 năm (p = 0,003). Hơn nữa, điều trị với Aclasta có nhiều tác dụng có lợi trên tất cả các gãy xương lâm sàng, mật độ chất khoáng xương, mô học của xương, các chỉ dấu luân chuyển xương, chiều cao và tình trạng tàn tật.
Giai đoạn nghiên cứu mở rộng: Trong một nghiên cứu kéo dài 3 năm, trong đó các bệnh nhân ban đầu được tiêm truyền Aclasta 3 lần, được phân ngẫu nhiên vào nhóm điều trị Aclasta hoặc nhóm giả dược. So với giả dược, tiêm truyền thêm Aclasta hàng năm trong 3 năm làm giảm có ý nghĩa thống kê (p < 0,05) nguy cơ gãy xương đốt sống về mặt hình thái mới (3,0% so với 6,2%) và nguy cơ gãy xương đốt sống hình thái mới/nặng hơn (3,4% so với 7,0%).

Kết quả thử nghiệm lâm sàng trong phòng ngừa gãy xương lâm sàng sau gãy xương đùi
Ở những bệnh nhân nam và nữ mới bị gãy xương đùi do chấn thương nhẹ, điều trị với Aclasta làm giảm có ý nghĩa tỉ lệ gãy xương bất kỳ trên lâm sàng đến 35%; giảm 46% nguy cơ gãy xương đốt sống trên lâm sàng, giảm 27% nguy cơ gãy xương ngoài đốt sống và cũng giảm 30% nguy cơ gãy xương đùi sau này. Điều trị với Aclasta giúp tăng đáng kể mật độ chất khoáng xương đùi và cổ xương đùi so với giả dược (thời điểm 12, 24 và 36 tháng).

Kết quả thử nghiệm lâm sàng trong điều trị loãng xương ở nam giới
Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất khác, tiêm truyền Aclasta hàng năm tương tự như alendronate hàng tuần trên sự thay đổi về tỉ lệ phần trăm mật độ chất khoáng xương cột sống thắt lưng ở tháng thứ 12 và không thua kém ở tháng thứ 24, so với khởi cứu. Ở một nghiên cứu ngẫu nhiên thứ hai, đối chứng với giả dược, Aclasta làm giảm có ý nghĩa nguy cơ gãy xương đốt sống về mặt hình thái mới đến 63% và vượt trội so với giả dược trong việc tăng hoặc duy trì mật độ chất khoáng xương ở cột sống thắt lưng, toàn bộ xương đùi và cổ xương đùi trong 24 tháng (p đều < 0,05).

Kết quả thử nghiệm lâm sàng trong điều trị và phòng ngừa loãng xương do glucocorticoid
Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng với hoạt chất khác ở bệnh nhân loãng xương do glucocorticoid, điều trị với Aclasta làm tăng đáng kể mật độ chất khoáng xương, ở tất cả các vị trí, bao gồm cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, mẫu chuyển và phần đầu xương quay tại thời điểm 12 tháng, so với risedronate 5 mg dùng hàng ngày (p đều < 0,03).

Bệnh Paget xương
Trong hai thử nghiệm lâm sàng so sánh ngẫu nhiên 6 tháng, có đối chứng tốt, trên bệnh nhân bị bệnh Paget, Aclasta cho thấy sự vượt trội hơn và đáp ứng nhanh hơn về nồng độ alkaline phosphate huyết thanh, so với risedronate. Ngoài ra, có nhiều bệnh nhân hơn trong nhóm được điều trị bằng Aclasta được chứng minh bình thường hóa sự luân chuyển xương như được phản ánh trong các chỉ dấu sinh hóa của sự tạo xương và tiêu xương so với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng risedronate.

THÔNG TIN PHI LÂM SÀNG
Các nghiên cứu về độc tính
Trong các nghiên cứu tiêm truyền liều nạp, acid zoledronic 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 đến 52 tuần cũng được dung nạp tốt.
Thận được xác định là cơ quan đích đối với độc tính trong các nghiên cứu tiêm truyền acid zoledronic. Trong các nghiên cứu tiêm 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 trong hành xương của các xương dài ở động vật đang phát triển gần như với tất cả các liều, là dấu hiệu phản ánh hoạt tính dược lý chống tiêu xương của hợp chất này.

Độc tính trên sự sinh sản
Đối với độc tính trên sự sinh sản, xem phần PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ, NỮ GIỚI VÀ NAM GIỚI CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Độc tính gây đột biến
Acid zoledronic không gây đột biến gen trong các thử nghiệm gây đột biến *in vitro* và *in vivo*.

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

HẠN DÙNG
36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN
Chai chưa mở: Không bảo quản trên 30ºC.
Sau khi mở, dung dịch ổn định về lý hóa ít nhất trong 24 giờ ở 2-8ºC.
Theo quan điểm vi sinh học, thuốc nên được dùng ngay. Nếu không dùng ngay, thì thời gian bảo quản để dùng và điều kiện trước khi sử dụng là thuộc trách nhiệm của người dùng thuốc và thông thường thì không nên để quá 24 giờ ở 2-8ºC.

Để thuốc xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Không dùng Aclasta quá hạn sử dụng được ghi "EXP" trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Hộp 1 chai 100 ml.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG
TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1:
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36, 8055 Graz, Áo.

Cơ sở đóng gói cấp 2 và chịu trách nhiệm xuất xưởng lô:
Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.

PHIÊN BẢN
PI_Aclasta_AT-CH_IPL Nov 2016/ VN Oct 2017
Cập nhật phiên bản tiếng Việt theo công văn 17702/QLD-ĐK ngày 09 tháng 09 năm 2016.
® = nhãn hiệu đã đăng ký
2019 03 20