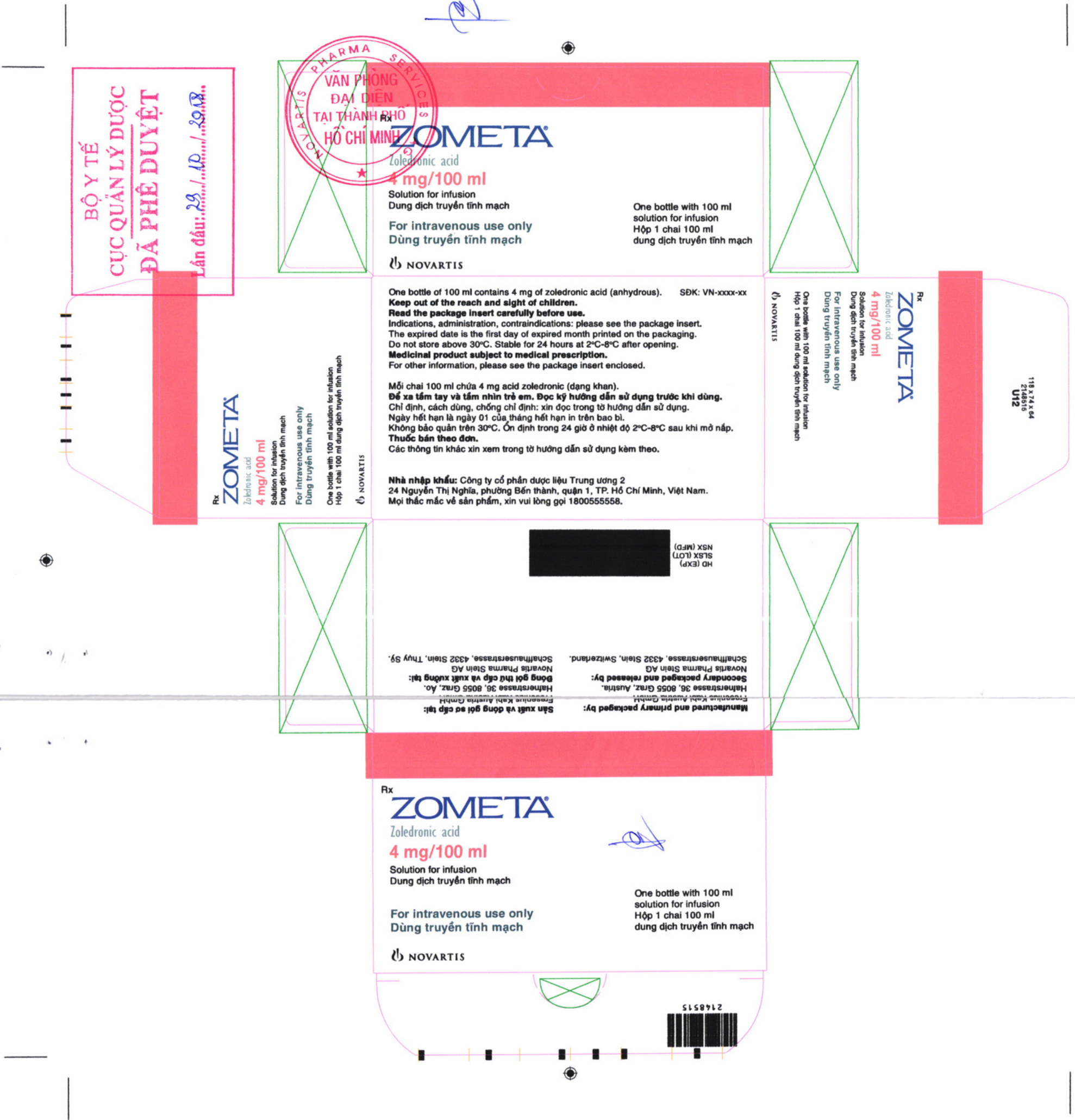




		 The Maltings Silvester Street Kingston-Upon-Hull HU1 3HA Tel: +44 (0) 1482 973000	
Live Text:	☒ Yes / ☐ No	Production Site: Stein	
WO:	1092135	CTM: Martin, Rosalyn	
Comp. Description:	Folding Box ZOMETA LVI 4MG/100ML 1X1 U12	Printing Colours: Black PANTONE Red 032 C PANTONE Violet C	
Comp. Number New:	2148515 U12	Technical Colours: Dimensions Cutting VarnishFree Perforating	
Comp. Number Old:	2118361 U12		
Format/Dimension:	118 x 74 x 64 mm		
Tech. Drawing Number:	10000019510/02 + 799.4.9150/26		
Minimum Font Size:	5.75pt		
Proof Number:	2 25/03/2014 Matt Batch		
Braille:			

ZONETA®

Zoledronic acid

4 mg/100 ml

Solution for infusion
Dung dịch truyền tĩnh mạch

For intravenous use only
Dùng truyền tĩnh mạch

NOVARTIS

One bottle with 100 ml solution for infusion
Chai 100 ml dung dịch truyền tĩnh mạch

Do not store above 30°C. Stable for 24 hours at 2°C-8°C after opening.

Không bảo quản trên 30°C. Ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 2°C-8°C sau khi mở nắp.

Novartis Pharma Stein AG

2074523

2074523

2074523 U17

Used Colors: pms black 040 pms violet pms 032		Technical Colors: Stanzform	
 NOVARTIS		Checking against manuscript according to SOP-0022667. To be signed by AwOps.	
Typesetting Order/CTM-Owner: 126137A_SS Proof Nr./Date: TB - 1 - 18.10.10		SAP Order: 4025590 File Name: Z2074523_u17_et	
Component No.: 2074523 Curr. Comp. No.: 2069703 U98 Presentation Type: U17 Comp. Description: LABEL ZOMETA LVI 4MG/100ML 1X1 U17		ZAZ: - ZDB: 1008927-010/000/01	
Format: 140.0 x 55.0 mm Tech. Drawing No.: 805.4.9056/3 Security Edge Marks: N.A. Code No.: 2074523		Fonts used: Gill Sans, Helvetica	
Production Site: Stein Printer/ Site Person Mail: Schreiner, Ober-Schleissheim / ISDN		Smallest font size for continuous text (Pt): 5.4 "Do not store" Smallest font size for vector text on logo (mm): 1.35 NOVARTIS Smallest font size for technical elements (Pt): 5.0 EXPLOTFMD	
Rondo Druck und Verpackung Gewerbestrasse 11 CH-4123 Allschwil T +41 061/486 87 87 F +41 061/486 87 50		Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.	

Approval Box and Ready for Print Box only to be used in case AWF is not used.



Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc bán theo đơn.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất

Mỗi chai chứa 100 mL dung dịch gồm 4 mg acid zoledronic (khan), tương đương với 4,264 mg acid zoledronic monohydrate.

Tá dược

Mannitol, natri citrate, nước cất pha tiêm.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch truyền.

Dung dịch trong suốt và không màu.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị tăng calci máu do ung thư (HCM) được xác định khi calci huyết thanh hiệu chỉnh albumin (cCa) $\geq 12,0$ mg/dL [3,0 mmol/L].
- Ngăn ngừa các biến cố liên quan tới xương (gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy sống, chiếu xạ hoặc phẫu thuật xương, hoặc tăng calci máu do u) ở bệnh nhân ung thư tiến xa liên quan đến xương.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Dung dịch truyền Zometa 4 mg/100 mL là dạng bào chế “chuẩn bị sẵn để sử dụng” và không cần pha loãng hơn hoặc pha trộn với các dung dịch truyền khác ngoại trừ ở bệnh nhân bị suy thận. Phải truyền trong ít nhất 15 phút bằng đường truyền riêng cho thuốc này.

Liều dùng

Ngăn ngừa các biến cố liên quan tới xương ở bệnh nhân u ác tính tiến xa liên quan đến xương

Trên người lớn và người cao tuổi, liều Zometa khuyến cáo là 4 mg, truyền tĩnh mạch một lần mỗi 3-4 tuần.

Bệnh nhân cũng cần được uống bổ sung 500 mg calci và 400 IU vitamin D mỗi ngày.

Điều trị tăng calci máu do ung thư (HCM)

Trên người lớn và người cao tuổi, liều Zometa khuyến cáo là liều đơn 4 mg, tiêm truyền tĩnh mạch. Phải cho bệnh nhân bù nước đầy đủ trước và trong khi dùng Zometa.

Điều trị cho bệnh nhân suy thận

Bệnh nhân tăng calci máu do ung thư (HCM)

Cần phải cân nhắc việc dùng Zometa để điều trị cho bệnh nhân người lớn vừa bị HCM vừa bị suy thận nặng và chỉ dùng sau khi đánh giá giữa lợi ích với nguy cơ của điều trị. Trong các nghiên cứu lâm sàng, những bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh > 400 micromol/lít hoặc $> 4,5$ mg/dL đã bị loại trừ. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân HCM có nồng độ creatinin huyết thanh < 400 micromol/lít hoặc $< 4,5$ mg/dL (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Tất cả các bệnh nhân khác

Khi bắt đầu dùng Zometa, cần phải xác định nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh lọc creatinin (CLcr). CLcr được tính toán từ nồng độ creatinin trong huyết thanh, sử dụng công thức Cockcroft-Gault. Không khuyến cáo dùng Zometa cho bệnh nhân đã có suy thận nặng trước khi bắt đầu điều trị, được xác định bằng CLcr < 30 mL/phút. Trong các thử nghiệm lâm sàng với Zometa, những bệnh nhân có nồng độ creatinin huyết thanh ≥ 265 micromol/lít hoặc $\geq 3,0$ mg/dL đã bị loại trừ.

Ngoại trừ bệnh nhân HCM, tất cả bệnh nhân đã có suy thận nhẹ đến trung bình trước khi bắt đầu điều trị, được xác định khi CLcr 30-60 mL/phút, dùng liều Zometa khuyến cáo sau (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG):

Bảng 1.

<u>CL_{Cr} ở mức cơ bản (mL/phút)</u>	<u>Liều khuyến cáo Zometa</u>
> 60	4,0 mg
50 – 60	3,5 mg*
40 – 49	3,3 mg*
30 – 39	3,0 mg*

* Liều lượng được tính theo AUC đích giả thiết là 0,66 (mg.giờ/lít) và (CLcr = 75 mL/phút). Liều đã giảm trên bệnh nhân suy thận để đạt mức AUC tương tự mức của bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin 75 mL/phút.

Sau khi khởi đầu điều trị, creatinin huyết thanh cần được đo lường trước mỗi liều Zometa và cần ngừng điều trị, nếu chức năng thận bị hủy hoại. Trong các thử nghiệm lâm sàng, hủy hoại thận được xác định như sau:

- Với bệnh nhân có creatinin huyết thanh ở mức cơ bản bình thường ($< 1,4$ mg/dL), có sự gia tăng $\geq 0,5$ mg/dL.
- Với bệnh nhân có creatinin huyết thanh ở mức cơ bản bất thường ($> 1,4$ mg/dL), có sự gia tăng $\geq 1,0$ mg/dL.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, chỉ tiếp tục dùng Zometa khi nồng độ creatinin trở lại trong khoảng 10% của giá trị cơ bản (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Cần dùng lại Zometa với cùng liều lượng như lúc trước khi ngưng dùng thuốc.

Sử dụng cho trẻ em

Thông tin hiệu quả và an toàn cho trẻ em chưa được thiết lập.

Cách dùng

Zometa chỉ được tiêm truyền cho bệnh nhân bởi nhân viên y tế có kinh nghiệm tiêm truyền bisphosphonat.



Không được pha trộn Zometa với các dung dịch truyền chứa calci hoặc ion dương hóa trị hai, như dung dịch Lactate Ringer, và phải truyền trong ít nhất 15 phút bằng đường truyền riêng không chung với các thuốc khác.

Phải duy trì tình trạng đủ nước cho bệnh nhân trước và trong khi dùng Zometa.

Chuẩn bị giảm liều Zometa

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, được xác định bằng CLcr từ 30 đến 60 mL/phút, cần giảm liều Zometa, ngoại trừ bệnh nhân HCM (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Để chuẩn bị giảm liều Zometa 4 mg/100 mL dung dịch truyền, bỏ đi một thể tích tương ứng của dung dịch Zometa được chỉ ra dưới đây và thay thế lượng này bằng một thể tích tương đương dung dịch vô khuẩn NaCl 0,9% (kl/tt) hoặc dung dịch glucose 5% (kl/tt).

Bảng 2.

<u>Độ thanh thải creatinin lúc ban đầu (mL/phút)</u>	<u>Lượng dung dịch Zometa loại bỏ (mL)</u>	<u>Thay thế bằng thể tích tương đương dung dịch vô khuẩn NaCl 0,9% (kl/tt) hoặc dung dịch glucose 5% (kl/tt) (mL)</u>	<u>Liều Zometa đã điều chỉnh (mg/100mL)</u>
50 - 60	12,0	12,0	3,5
40 - 49	18,0	18,0	3,3
30 - 39	25,0	25,0	3,0

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với acid zoledronic hoặc với các bisphosphonat khác hoặc với các tá dược của công thức Zometa.
- Phụ nữ có thai và cho con bú (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Thận trọng chung

Phải đánh giá tất cả các bệnh nhân, kể cả bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, trước khi dùng Zometa để bảo đảm bệnh nhân được cung cấp đủ nước.

Cần tránh tình trạng dư thừa nước trên bệnh nhân có nguy cơ suy tim.

Cần theo dõi cẩn thận các thông số chuyển hóa chuẩn liên quan tới tăng calci máu, như đo nồng độ calci huyết thanh hiệu chỉnh albumin (xem phần CHỈ ĐỊNH), phosphat huyết thanh và magnesi huyết thanh sau khi khởi đầu dùng Zometa. Nếu gặp hạ calci máu, hạ phosphat máu hoặc hạ magne máu, có thể cần phải điều trị bổ sung trong thời gian ngắn. Nhìn chung, các bệnh nhân tăng calci máu không được điều trị sẽ có một mức độ nhất định về suy chức năng thận, do đó cần cân nhắc theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

Zometa chứa cùng một hoạt chất có trong Aclasta® (acid zoledronic). Bệnh nhân đang được điều trị bằng Zometa không nên điều trị đồng thời với Aclasta. Không nên dùng đồng thời Zometa với các bisphosphonat khác vì chưa rõ ảnh hưởng của sự kết hợp này.

Có các báo cáo về co thắt phế quản ở bệnh nhân hen mẫn cảm với acid acetylsalicylic dùng bisphosphonat, nhưng không quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng với Zometa.



Suy thận

Bệnh nhân người lớn bị HCM và có bằng chứng suy chức năng thận cần được đánh giá thích đáng để cân nhắc xem lợi ích điều trị dự tính với Zometa có vượt hẳn nguy cơ có thể gặp hay không (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Cần cân nhắc quyết định điều trị phòng ngừa các biến cố liên quan tới xương trên bệnh nhân ung thư di căn xương vì hiệu quả của thuốc chỉ bắt đầu có sau 2-3 tháng điều trị.

Bisphosphonat có liên quan đến những báo cáo suy giảm chức năng thận. Những yếu tố có thể làm tăng suy giảm chức năng thận bao gồm mất nước, có suy thận từ trước, nhiều chu kỳ dùng Zometa hoặc các bisphosphonat khác, cũng như sử dụng các thuốc có độc tính với thận hoặc truyền tĩnh mạch trong thời gian ngắn hơn khuyến cáo. Trong khi nguy cơ sẽ giảm đi khi truyền liều 4 mg Zometa trong thời gian không dưới 15 phút, sự suy giảm chức năng thận vẫn có thể xảy ra. Đã có báo cáo về sự hủy hoại thận, tiến triển đến suy thận và thậm chí phân ở bệnh nhân sau khi dùng liều khởi đầu hoặc liều đơn Zometa. Tăng nồng độ creatinin huyết thanh cũng xảy ra ở một số bệnh nhân dùng Zometa kéo dài với liều khuyến cáo để ngăn ngừa các biến cố liên quan tới xương, mặc dù ít gặp.

Trước mỗi liều Zometa, cần đánh giá nồng độ creatinin trong huyết thanh bệnh nhân. Khi bắt đầu dùng Zometa cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, ngoại trừ bệnh nhân HCM, cần dùng liều Zometa thấp hơn cho mọi bệnh nhân. Với bệnh nhân có chứng cứ suy thận trong quá trình điều trị, Zometa chỉ được dùng lại khi nồng độ creatinin trở lại trong vòng 10% của mức cơ bản (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Không nên sử dụng Zometa cho bệnh nhân suy thận nặng vì thiếu các dữ liệu an toàn lâm sàng và dược động học trong nhóm đối tượng này, và vì có nguy cơ hủy hoại chức năng thận ở bệnh nhân điều trị bằng bisphosphonat, bao gồm Zometa. Trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân suy thận nặng được định nghĩa là những người có creatinin huyết thanh ở mức cơ bản ≥ 400 micromol/lít hoặc $\geq 4,5$ mg/dL cho bệnh nhân HCM và ≥ 265 micromol/lít hoặc $\geq 3,0$ mg/dL cho tất cả bệnh nhân khác. Ở các nghiên cứu dược động học, các bệnh nhân có suy thận nặng được định nghĩa là những người có độ thanh thải creatinin ở mức cơ bản $CL_{Cr} < 30$ mL/phút (xem phần **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**, tiểu phần Dược động học, xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Suy gan

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

Hoại tử xương

Hoại tử xương hàm

Hoại tử xương hàm đã được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân người lớn bị ung thư điều trị với bisphosphonat, bao gồm Zometa. Nhiều bệnh nhân loại này cũng dùng cả hóa trị liệu và corticosteroid. Nhiều người có dấu hiệu nhiễm khuẩn tại chỗ, bao gồm viêm xương-tủy xương.

Kinh nghiệm hậu mãi và tài liệu cho thấy một tần suất lớn hơn của các báo cáo về hoại tử xương hàm dựa trên loại khối u (ung thư vú tiến xa, đa u tủy), và tình trạng răng (nhổ răng, bệnh quanh răng, chấn thương tại chỗ bao gồm cả lắp răng giả không tốt).

Bệnh nhân phải giữ vệ sinh miệng tốt và phải khám răng và có biện pháp dự phòng bệnh răng trước khi điều trị với bisphosphonat.

Trong khi điều trị với các bisphosphonat, bệnh nhân cần tránh các thủ thuật xâm lấn trên răng, nếu có thể được. Với bệnh nhân có biểu hiện hoại tử xương hàm trong khi điều trị bằng bisphosphonat, phẫu thuật răng có thể làm tăng nặng tình trạng hoại tử xương hàm. Đối với bệnh nhân cần thực hiện các thủ thuật nha khoa, chưa có dữ liệu cho thấy việc ngừng điều trị bisphosphonat có làm



giảm nguy cơ hoại tử xương hàm hay không. Đánh giá lâm sàng của thầy thuốc chuyên khoa sẽ hướng dẫn kế hoạch quản lý cho mỗi bệnh nhân, căn cứ vào sự đánh giá lợi ích/nguy cơ ở từng bệnh nhân.

Hoại tử xương ở các vùng giải phẫu khác

Đã có các báo cáo về hoại tử xương ở các vùng giải phẫu khác bao gồm xương chậu, xương đùi và ống tai ngoài, chủ yếu ở những bệnh nhân ung thư trưởng thành điều trị với các thuốc bisphosphonat trong đó có Zometa.

Gãy xương đùi không điển hình

Đã có các báo cáo về gãy máu chuyển và thân xương đùi không điển hình trên bệnh nhân được điều trị bằng bisphosphonat, chủ yếu ở những bệnh nhân điều trị lâu dài bệnh loãng xương. Gãy xương ngang hoặc xiên ngắn có thể xảy ra bất kỳ nơi nào dọc theo xương đùi từ dưới đốt chuyển nhỏ đến mặt phẳng giải phẫu trên lồi cầu. Những chỗ gãy xương này xảy ra sau chấn thương rất nhẹ hoặc không có chấn thương và một số bệnh nhân chỉ bị đau bắp đùi hoặc đau vùng bẹn, thường kèm những đặc điểm hình ảnh của gãy xương động vài tuần hoặc vài tháng trước khi bị gãy xương đùi hoàn toàn. Gãy xương thường ở 2 bên; vì thế cần kiểm tra xương đùi bên đối diện ở những bệnh nhân điều trị bằng Zometa đã gãy thân xương đùi một bên. Đã có các báo cáo về việc khó chữa lành các chỗ gãy xương này. Cần xem xét ngưng điều trị Zometa ở những bệnh nhân nghi ngờ có gãy xương đùi không điển hình, dựa trên đánh giá lợi ích rủi ro ở từng cá nhân. Đã có các báo cáo về gãy xương đùi không điển hình trên bệnh nhân điều trị Zometa; tuy nhiên chưa xác lập được mối quan hệ nhân quả với trị liệu Zometa.

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

Đau cơ xương

Theo kinh nghiệm hậu mãi, đau xương, khớp và/hoặc đau cơ trầm trọng và đôi khi mất hết khả năng đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng bisphosphonat, bao gồm Zometa (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI). Thời gian khởi phát các triệu chứng thay đổi từ 1 ngày đến vài tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hầu hết bệnh nhân giảm các triệu chứng sau khi ngừng điều trị. Một nhóm nhỏ những bệnh nhân này có tái phát các triệu chứng khi dùng lại cùng loại thuốc hoặc một bisphosphonat khác.

Hạ calci huyết

Đã ghi nhận các trường hợp bị hạ calci huyết ở các bệnh nhân điều trị bằng Zometa. Chứng loạn nhịp tim và các biến cố bất lợi về thần kinh (động kinh, co cứng cơ, cảm giác tê) được báo cáo theo sau những trường hợp bị hạ calci huyết nghiêm trọng. Trong một số trường hợp hạ calci huyết có thể đe dọa đến tính mạng. Cần thận trọng khi dùng Zometa với các thuốc hạ calci huyết khác vì chúng có thể gây tác dụng hiệp đồng dẫn đến giảm calci huyết nghiêm trọng (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC). Nên đo nồng độ calci huyết và hạ calci huyết cần được khắc phục trước khi bắt đầu điều trị Zometa. Bệnh nhân cần được bổ sung đầy đủ calci và vitamin D.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Tương tác đã biết cần được xem xét

Cần thận trọng khi dùng các bisphosphonat như Zometa cùng với kháng sinh aminoglycosid hoặc calcitonin hoặc thuốc lợi tiểu quai, vì các thuốc này có tác dụng hiệp đồng, làm giảm nồng độ calci trong huyết thanh kéo dài quá thời hạn cần thiết (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Cần thận trọng khi dùng Zometa với những thuốc có độc tính với thận (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI).



Tương tác quan sát thấy cần được xem xét

Cần thận trọng khi dùng Zometa với các thuốc chống sinh mạch (anti-angiogenic) vì sự tăng các trường hợp hoại tử xương hàm đã quan sát thấy ở các bệnh nhân dùng đồng thời những thuốc này.

Không thấy có tương tác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, Zometa được dùng phối hợp với các thuốc thường dùng chữa ung thư, thuốc lợi tiểu (ngoại trừ thuốc lợi tiểu quai, xem phần Tương tác thuốc đã biết cần được xem xét), kháng sinh và thuốc giảm đau mà không thấy có tương tác rõ ràng.

Không cần điều chỉnh liều Zometa khi dùng đồng thời với thalidomide, ngoại trừ ở các bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình vào lúc bắt đầu (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG). Dùng đồng thời thalidomide (100 mg hoặc 200 mg, 1 lần/ngày) với Zometa (4 mg truyền trong 15 phút) không làm thay đổi đáng kể dược động học của acid zoledronic và độ thanh thải creatinin ở những bệnh nhân đa u tủy.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên được khuyên tránh có thai và thông báo về mối nguy hại tiềm ẩn đối với thai nhi khi dùng Zometa. Có thể có nguy cơ gây tổn hại bào thai (ví dụ như xương và các bất thường khác) nếu mang thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH) trong khi được điều trị bằng 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.

Mang thai

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy có độc tính sinh sản (xem phần THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG). Nguy cơ tiềm ẩn trên người là chưa biết. Không nên dùng Zometa trong thai kỳ (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Thời kỳ cho con bú

Chưa rõ acid zoledronic có bài tiết qua sữa mẹ hay không, người mẹ cũng không nên dùng Zometa trong thời kỳ cho con bú (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

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 ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC

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

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Tóm tắt về đặc tính an toàn

Các phản ứng bất lợi của thuốc nghiêm trọng nhất được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng Zometa trong các chỉ định đã được phê duyệt là: phản ứng phản vệ, phản ứng bất lợi ở mắt, hoại tử xương hàm, gãy xương đùi không điển hình, rung nhĩ, suy chức năng thận, phản ứng giai đoạn cấp tính, và hạ calci máu. Tần suất của các phản ứng bất lợi này được trình bày ở Bảng 3 hoặc trình bày như các phản ứng bất lợi từ “Các báo cáo tự phát và các trường hợp y văn” với tần suất “không rõ”.



Các tần suất của phản ứng có hại với Zometa 4 mg chủ yếu dựa vào các dữ liệu tập hợp khi dùng thuốc lâu dài. Những phản ứng bất lợi thường nhẹ và thoáng qua và tương tự với các phản ứng đã được báo cáo với những bisphosphonat khác. Các phản ứng này có thể gặp ở khoảng 1/3 bệnh nhân điều trị bằng Zometa.

Trong vòng ba ngày sau khi dùng Zometa, đã có báo cáo thường gặp về một phản ứng giai đoạn cấp tính, với các triệu chứng bao gồm sốt, mệt mỏi, đau xương, ớn lạnh, bệnh giống cúm, viêm khớp sau đó là sưng khớp; các triệu chứng này thường hết trong vòng một vài ngày (xem tiểu phần Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn). Một số trường hợp thường gặp là đau khớp, đau cơ.

Rất thường gặp, sự giảm đào thải calci ở thận sẽ kéo theo giảm nồng độ phosphat trong huyết thanh mà không có triệu chứng lâm sàng và không cần điều trị. Thông thường, calci huyết thanh cũng có thể giảm tới mức hạ calci máu không triệu chứng.

Sau khi truyền tĩnh mạch Zometa, thường gặp các phản ứng tiêu hóa, như buồn nôn, nôn. Ít gặp những phản ứng tại chỗ truyền, như đỏ da, sưng và/hoặc đau.

Chán ăn thường gặp ở bệnh nhân dùng Zometa 4 mg.

Ít gặp các trường hợp phát ban hoặc ngứa.

Cũng như với các bisphosphonat khác, thường gặp các trường hợp viêm kết mạc.

Căn cứ vào phân tích góp thành của các nghiên cứu có đối chứng với giả dược, thiếu máu nghiêm trọng ($Hb < 8,0$ g/dL) thường gặp ở bệnh nhân dùng Zometa 4 mg.

Các phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 3) được liệt kê dựa theo phân loại hệ thống cơ quan của MedDRA. Trong mỗi phân loại hệ thống cơ quan, phản ứng phụ của thuốc được sắp xếp theo tần suất, xếp trước nhất là thường gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng phụ của thuốc được đưa ra dựa theo độ nghiêm trọng giảm dần. Ngoài ra, các loại tần suất tương ứng cho mỗi phản ứng bất lợi dựa trên quy ước sau (CIOMS III): Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Bảng 3. Phản ứng bất lợi của thuốc

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp:	Thiếu máu.
Ít gặp:	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.
Hiếm:	Giảm huyết cầu toàn bộ.
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp:	Phản ứng quá mẫn cảm.
Hiếm gặp:	Phù mạch máu.
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp:	Nhức đầu, dị cảm.
Ít gặp:	Choáng váng, rối loạn vị giác, giảm cảm giác, tăng cảm giác, run.
Rất hiếm gặp:	Co giật, giảm cảm giác và cơn Tetany (thứ phát do hạ calci máu).
Rối loạn tâm thần	

Thường gặp:	Rối loạn giấc ngủ.
Ít gặp:	Lo âu.
Hiếm:	Lú lẫn.
Rối loạn mắt	
Thường gặp:	Viêm kết mạc.
Ít gặp:	Nhìn mờ.
Hiếm gặp:	Viêm màng bồ đào.
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp:	Buồn nôn, nôn, chán ăn, táo bón.
Ít gặp:	Tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, viêm miệng, khô miệng.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ít gặp:	Khó thở, ho.
Hiếm gặp:	Bệnh phổi mô kẽ (ILD).
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp:	Tăng tiết mồ hôi.
Ít gặp:	Ngứa, phát ban (bao gồm ban đỏ và ban dát).
Rối loạn cơ-xương, và mô liên kết	
Thường gặp:	Đau xương*, đau cơ*, đau khớp*, đau lan tỏa, cứng khớp.
Ít gặp:	Hoại tử xương hàm (ONJ), co thắt cơ*.
Rối loạn tim	
Hiếm gặp:	Chậm nhịp tim, loạn nhịp tim (thứ phát do hạ calci huyết).
Rối loạn mạch	
Thường gặp:	Tăng huyết áp.
Ít gặp:	Hạ huyết áp.
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp:	Suy thận.
Ít gặp:	Suy thận cấp, tiểu ra máu, protein niệu.
Hiếm gặp:	Hội chứng Fanconi mắc phải.
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi tiêm	
Thường gặp:	Phản ứng giai đoạn cấp, sốt, bệnh giống cúm (bao gồm: mệt mỏi, ớn lạnh, khó ở, khó chịu, đỏ bừng mặt), phù ngoại biên suy nhược.
Ít gặp:	Phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm: đau, kích ứng, sưng, cứng chỗ tiêm, đỏ), đau ngực, tăng thể trọng.
Hiếm gặp:	Viêm khớp và sưng khớp như triệu chứng của phản ứng giai

	đoạn cấp tính.
Nghiên cứu	
Rất thường gặp:	Giảm phosphat máu.
Thường gặp:	Tăng creatinin và urê trong máu, giảm calci máu.
Ít gặp:	Giảm magnesi máu, giảm kali máu.
Hiếm gặp:	Tăng kali máu, tăng natri máu.
* Tần suất cao hơn có thể gặp ở các phụ nữ tiền mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể nội tiết dương tính được điều trị bằng phác đồ nội tiết bao gồm đồng vận GnRH, và ở các phụ nữ hậu mãn kinh ung thư vú giai đoạn sớm đang dùng đồng thời thuốc ức chế aromatase.	

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

Các phản ứng bất lợi sau đây được báo cáo qua kinh nghiệm hậu mãi sử dụng Zometa dựa vào các báo cáo tự phát và các trường hợp y văn. Do những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ những nhóm bệnh nhân với số lượng không biết rõ và dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố gây nhiễu, nên không thể ước tính một cách chính xác tần suất của các phản ứng ấy (vì thế phần này là “không rõ”) hoặc không thể thiết lập được quan hệ nhân quả đối với việc sử dụng thuốc.

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng/sốc phản vệ.

Rối loạn hệ thần kinh: ngủ gà.

Rối loạn mắt: viêm thượng củng mạc, viêm củng mạc và viêm hốc mắt.

Rối loạn tim: rung nhĩ.

Rối loạn mạch: hạ huyết áp dẫn đến ngất xỉu hoặc trụy tuần hoàn, chủ yếu ở những bệnh nhân có sẵn các yếu tố nguy cơ.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: co thắt phế quản.

Rối loạn da và mô dưới da: mày đay.

Rối loạn cơ-xương, và mô liên kết: mất khả năng vận động xương, khớp và/hoặc đau cơ nặng và không thường xuyên, gãy máu chuyển và thân xương đùi không điển hình (phản ứng phụ của nhóm bisphosphonat, bao gồm Zometa).

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Suy thận

Zometa có liên quan đến các báo cáo suy chức năng thận. Trong một phân tích gộp dữ liệu an toàn từ các thử nghiệm đăng ký của Zometa dùng để ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương ở những bệnh nhân ung thư tiến xa liên quan đến xương, tần suất của các biến cố suy chức năng thận bị nghi ngờ là có liên quan đến Zometa (phản ứng bất lợi) là như sau: đa u tủy (3,2%), ung thư tuyến tiền liệt (3,1%), ung thư vú (4,3%), các khối u ở phổi và các u mô đặc khác (3,2%). Các yếu tố có thể làm tăng khả năng hư hại chức năng thận bao gồm mất nước, suy thận có trước, sử dụng nhiều chu kỳ điều trị bằng Zometa hoặc các bisphosphonat khác, cũng như sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận hoặc truyền với thời gian ngắn hơn so với khuyến cáo. Suy giảm chức năng thận, tiến triển dẫn đến suy thận và lọc máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân sau khi dùng liều khởi đầu hoặc liều duy nhất Zometa (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, TƯƠNG TÁC).

Hoại tử xương



Các trường hợp hoại tử xương (chủ yếu ở xương hàm nhưng ngoài ra cũng có gặp ở các vùng giải phẫu khác bao gồm xương chậu, xương đùi và ống tai ngoài) đã được báo cáo vượt trội hơn ở bệnh nhân dùng bisphosphonat, kể cả Zometa. Nhiều bệnh nhân bị hoại tử xương hàm có dấu hiệu nhiễm khuẩn tại chỗ, bao gồm viêm xương-tủy. Phần lớn các báo cáo kể đến các bệnh nhân ung thư sau khi nhổ răng hoặc các phẫu thuật khác về răng. Hoại tử xương hàm có nhiều yếu tố nguy cơ đã được ghi nhận rõ, bao gồm chẩn đoán ung thư, các thuốc khác dùng đồng thời (ví dụ: hóa trị liệu, thuốc chống sinh mạch, phóng xạ trị liệu, corticosteroid) và các điều kiện gây bệnh đồng thời (ví dụ: thiếu máu, bệnh về đông máu, nhiễm khuẩn, bệnh sẵn có về miệng). Mặc dù chưa xác định được mối liên hệ nhân quả, nhưng rất cần thận trọng tránh phẫu thuật răng vì sẽ kéo dài thời gian hồi phục (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Dữ liệu cho thấy tần suất lớn hơn của các báo cáo về hoại tử xương hàm dựa trên loại khối u (ung thư vú tiến xa, đa u tủy).

Phản ứng giai đoạn cấp tính

Phản ứng giai đoạn cấp tính là một tập hợp nhiều triệu chứng gồm có sốt, mệt mỏi, đau xương, ớn lạnh, bệnh giống cúm, viêm khớp sau đó là sưng khớp. Thời gian khởi phát là ≤ 3 ngày sau khi truyền Zometa, và phản ứng này cũng được gọi bằng thuật ngữ triệu chứng “giống cúm” (flu-like) hoặc “hậu liều” (post-dose); các triệu chứng này thường hết trong vòng một vài ngày.

Rung nhĩ

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

QUÁ LIỀU

Quá liều

Chưa có nhiều kinh nghiệm lâm sàng về quá liều Zometa cấp tính.

Cách xử lý

Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân dùng liều cao hơn liều khuyến cáo, vì đã gặp suy giảm chức năng thận (bao gồm suy thận) và bất thường về các chất điện giải trong huyết thanh (bao gồm calci, phospho và maggesi). Nếu gặp hạ calci máu thì nên truyền calci gluconat khi có chỉ định trên lâm sàng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC (PD)

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị các bệnh về xương, nhóm bisphosphonate.

Mã ATC: M05BA08.

Cơ chế tác động (MOA)

Tăng calci máu ở bệnh ác tính và di căn xương từ khối u đặc: Acid zoledronic là thuốc có hiệu lực cao của nhóm bisphosphonat, tác dụng chủ yếu trên xương. Cho tới nay, acid zoledronic là một trong những chất ức chế mạnh nhất trên sự tiêu xương do hủy cốt bào.



Tác dụng chọn lọc của bisphosphonat trên xương dựa vào ái lực cao với chất khoáng của xương, nhưng vẫn còn chưa rõ cơ chế phân tử chính xác dẫn tới ức chế hoạt tính của hủy cốt bào. Trong các nghiên cứu dài hạn trên súc vật, acid zoledronic ức chế sự tiêu xương mà không tác động ngược tới sự tạo xương, sự khoáng hóa hoặc tới các đặc tính cơ học của xương.

Hơn nữa, vì là chất ức chế rất mạnh sự tiêu xương, acid zoledronic cũng có một số tính chất chống u, có thể tham gia vào điều trị có hiệu quả bệnh xương do di căn. Những đặc tính sau đây đã được chứng minh trong các nghiên cứu tiền lâm sàng:

- *In vivo*: Ức chế sự tiêu xương do hủy cốt bào, làm cho hủy cốt bào không hủy hoại được vi môi trường tủy xương; giúp môi trường này không còn thuận lợi cho sự sinh trưởng của tế bào u, có hoạt tính chống sinh mạch và giảm đau.
- *In vitro*: Ức chế sự tăng sinh của tạo cốt bào, kìm tế bào trực tiếp và có hoạt tính giúp sự chết theo chương trình trên tế bào u, tác dụng kìm tế bào hiệp đồng với các thuốc chống ung thư khác, hoạt tính chống dính/xâm lấn.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Những kết quả thử nghiệm lâm sàng để phòng ngừa các biến cố có liên quan tới xương ở bệnh nhân có ung thư tiến xa liên quan xương.

Zometa được so sánh với giả dược trong phòng ngừa các biến cố liên quan tới xương (SRE) ở các bệnh nhân người lớn mắc ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm 214 nam giới dùng Zometa 4 mg so với 208 nam giới dùng giả dược. Sau 15 tháng điều trị đầu tiên, có 186 bệnh nhân tiếp tục thêm 9 tháng, tổng cộng thời gian điều trị mù đôi là tới 24 tháng. Zometa 4 mg có ưu thế rõ rệt so với giả dược về tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 SRE (38% với Zometa 4 mg so với 49% ở nhóm giả dược; $p = 0,028$), làm chậm thời gian trung bình cho đến xuất hiện SRE đầu tiên (488 ngày với Zometa 4 mg so với 321 ngày ở nhóm giả dược; $p = 0,009$) và giảm tỷ lệ hàng năm của các biến cố trên mỗi bệnh nhân - tỷ lệ mắc bệnh xương (0,77 với Zometa 4 mg so với 1,47 ở nhóm giả dược; $p = 0,005$). Phân tích đa biến cố cho thấy có giảm 36% nguy cơ phát triển SRE ở nhóm Zometa so với nhóm giả dược ($p = 0,002$). Đau được đo ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu và định kỳ qua thử nghiệm này. Những bệnh nhân dùng Zometa ít bị tăng đau hơn bệnh nhân của nhóm giả dược, và các sự khác biệt đạt ý nghĩa ở các tháng 3, 9, 21 và 24. Nhóm Zometa có ít bệnh nhân bị gãy xương bệnh lý hơn so với nhóm giả dược. Tác dụng điều trị ít rõ rệt hơn, nếu dùng ở bệnh nhân có tổn thương nguyên bào. Các kết quả của hiệu lực được trình bày ở bảng 4.

Trong công trình nghiên cứu thứ 2, Zometa làm giảm số SRE và kéo dài thời gian trung bình đến lúc xuất hiện SRE qua hơn 2 tháng ở nhóm bệnh nhân người lớn mắc các u đặc khác liên quan đến xương và có thời gian sống sót chỉ có 6 tháng (134 bệnh nhân bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), 123 bệnh nhân với các u đặc khác được dùng Zometa so với 130 bệnh nhân NSCLC, 120 bệnh nhân u đặc khác được dùng giả dược). Sau 9 tháng đầu tiên điều trị, có 101 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu kéo dài 12 tháng và có 26 người hoàn thành trọn quá trình 21 tháng. Kết quả: Zometa 4 mg làm giảm tỷ lệ bệnh nhân mắc SRE (39% với Zometa 4 mg so với 48% ở nhóm giả dược; $p = 0,039$), làm chậm thời gian trung bình đến lúc xuất hiện SRE đầu tiên (236 ngày với Zometa 4 mg so với 155 ngày ở nhóm giả dược; $p = 0,009$) và giảm tỷ lệ hàng năm của các biến cố trên mỗi bệnh nhân - tỷ lệ mắc bệnh xương (1,74 với Zometa 4 mg so với 2,71 ở nhóm giả dược; $p = 0,012$). Phân tích đa biến cố cho thấy có giảm 30,7% nguy cơ phát triển SRE ở nhóm Zometa so với nhóm giả dược ($p = 0,003$). Tác dụng điều trị ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có vẻ kém hơn so với tác dụng ở bệnh nhân mắc các u đặc khác. Các kết quả về tính hiệu quả được trình bày ở bảng 5.

Bảng 4. Các kết quả về tính hiệu quả (bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt dùng liệu pháp nội tiết tố)

	<u>Bất kỳ SRE</u> <u>(+ HCM)</u>		<u>Gãy xương*</u>		<u>Liệu pháp chiếu xạ</u> <u>cho xương</u>	
	Zometa 4 mg	Giả được	Zometa 4 mg	Giả được	Zometa 4 mg	Giả được
N	214	208	214	208	214	208
Tỷ lệ bệnh nhân mắc SRE (%)	38	49	17	25	26	33
Giá trị p	0,028		0,052		0,119	
Thời gian trung bình đến lúc xuất hiện SRE (ngày)	488	321	NR	NR	NR	640
Giá trị p	0,009		0,020		0,055	
Tỷ lệ mắc bệnh ở xương	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
Giá trị p	0,005		0,023		0,060	
Giảm nguy cơ mắc nhiều biến cố** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
Giá trị p	0,002		NA		NA	

* Bao gồm gãy xương sống và không phải xương sống.

** Tính toán cho mọi biến cố về xương, tổng số biến cố cũng như thời gian đến lúc xuất hiện mỗi biến cố trong suốt quá trình thử nghiệm.

NR không đạt.

NA không áp dụng.

Bảng 5. Các kết quả về tính hiệu quả (các u đặc khác ngoài ung thư vú hoặc ung thư tuyến tiền liệt)

	<u>Bất kỳ SRE</u> <u>(+ HCM)</u>		<u>Gãy xương*</u>		<u>Liệu pháp chiếu xạ</u> <u>cho xương</u>	
	Zometa 4 mg	Giả được	Zometa 4 mg	Giả được	Zometa 4 mg	Giả được
N	257	250	257	250	257	250
Tỷ lệ bệnh nhân mắc SRE (%)	39	48	16	22	29	34
Giá trị p	0,039		0,064		0,173	
Thời gian trung bình đến lúc xuất hiện SRE (ngày)	236	155	NR	NR	424	307
Giá trị p	0,009		0,020		0,079	
Tỷ lệ mắc bệnh về xương	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
Giá trị p	0,012		0,066		0,099	

Giảm nguy cơ mắc nhiều biến cố ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
Giá trị p	0,003		NA		NA	

* Bao gồm gãy xương sống và không phải xương sống.

** Tính toán cho mọi biến cố về xương, tổng số biến cố cũng như thời gian đến lúc xuất hiện mỗi biến cố trong suốt quá trình thử nghiệm.

NR không đạt.

NA không áp dụng.

Trong thử nghiệm pha III thứ 3, ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh Zometa 4 mg với pamidronat 90 mg, có 1.122 bệnh nhân người lớn (564 Zometa 4 mg, 558 pamidronat 90 mg) bị đa u tủy hoặc ung thư vú kèm ít nhất 1 tổn thương xương, được điều trị bằng 4 mg Zometa hoặc 90 mg pamidronat mỗi 3 tới 4 tuần lễ. Có 8 bệnh nhân được loại trừ khỏi phân tích tính hiệu quả do không tuân thủ thực hành lâm sàng tốt (GCP). Có 606 bệnh nhân được đưa vào giai đoạn mù đôi kéo dài, 12 tháng. Tổng thời gian điều trị kéo dài tới 24 tháng. Các kết quả chứng minh là Zometa 4 mg có hiệu quả ngang với 90 mg pamidronat trong dự phòng các biến cố liên quan tới xương (SRE). Các phân tích đa biến cố cho thấy có giảm rõ rệt nguy cơ là 16% ($p = 0,030$) ở bệnh nhân dùng Zometa 4 mg. Các kết quả về tính hiệu quả được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Các kết quả về tính hiệu quả (bệnh nhân ung thư vú và u đa tủy xương)

	<u>Bất kỳ SRE</u> <u>(+ HCM)</u>		<u>Gãy xương*</u>		<u>Liệu pháp chiếu xạ</u> <u>cho xương</u>	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Tỷ lệ bệnh nhân mắc SRE (%)	48	52	37	39	19	24
Giá trị p	0,198		0,653		0,037	
Thời gian trung bình đến lúc xuất hiện SRE (ngày)	376	356	NR	714	NR	NR
Giá trị p	0,151		0,672		0,026	
Tỷ lệ mắc bệnh về xương	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
Giá trị p	0,084		0,614		0,015	
Giảm nguy cơ mắc nhiều biến cố** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
Giá trị p	0,030		NA		NA	

* Bao gồm gãy xương sống và không phải xương sống.

** Tính toán cho mọi biến cố về xương, tổng số biến cố cũng như thời gian đến lúc xuất hiện mỗi biến cố trong suốt quá trình thử nghiệm.

NR không đạt

NA không áp dụng

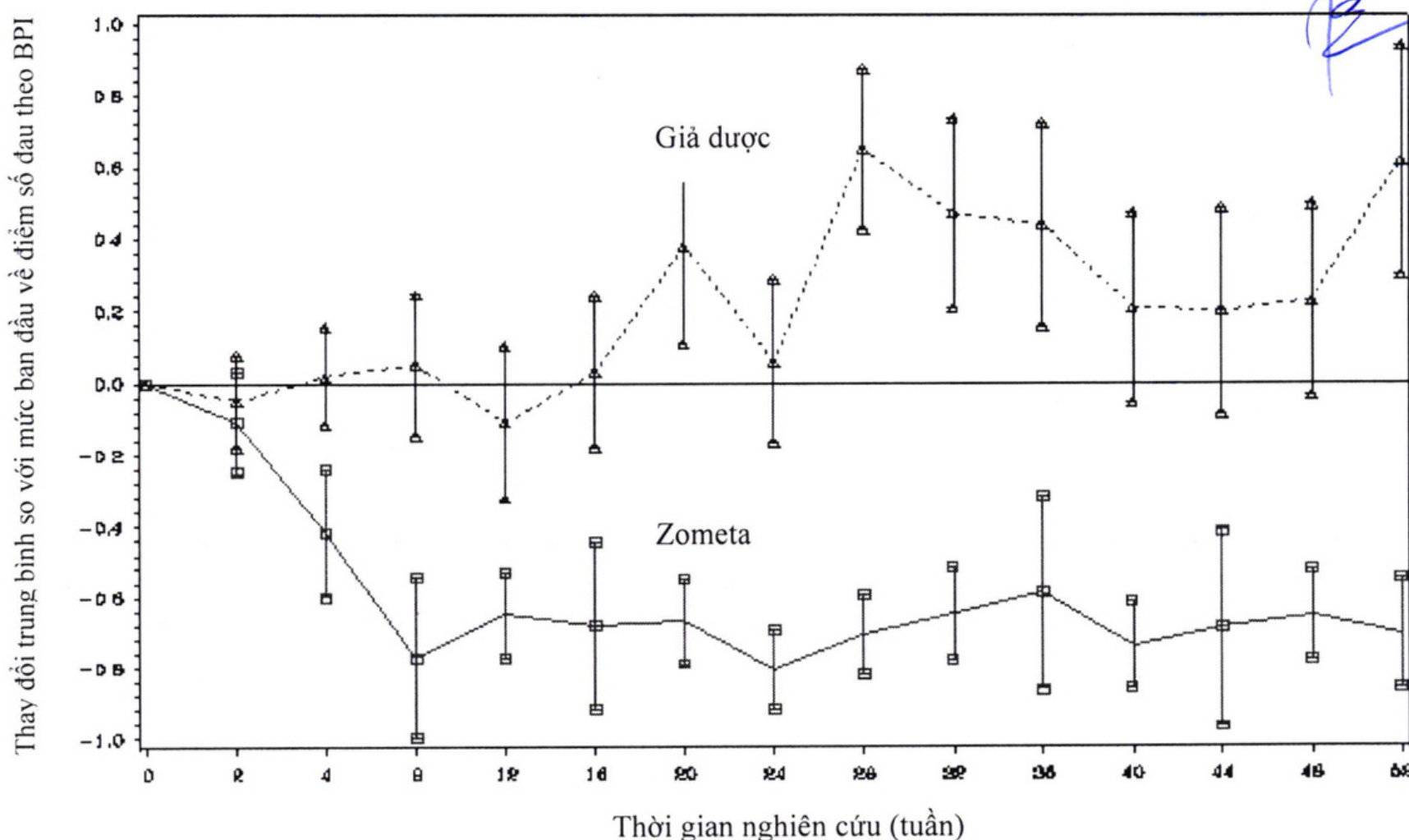
Trong các thử nghiệm lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân người lớn có di căn xương hoặc có tổn thương hủy xương, hồ sơ an toàn tổng quát giữa mọi nhóm điều trị (acid zoledronic 4 mg và pamidronat 90 mg và giả dược) là tương tự về loại và về độ nghiêm trọng.

Zometa cũng được nghiên cứu trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ở 228 bệnh nhân người lớn bị di căn xương từ ung thư vú đã được xác nhận, để đánh giá hiệu quả của Zometa trên tỷ số tốc độ biến cố liên quan đến xương (SRE), được tính bằng tổng số các biến cố liên quan đến xương (không kể tăng calci máu và đã điều chỉnh gãy xương trước đó) chia cho toàn bộ giai đoạn nguy cơ. Bệnh nhân được dùng 4 mg Zometa hoặc giả dược mỗi 4 tuần trong 1 năm. Các bệnh nhân được phân phối đều nhau giữa nhóm dùng Zometa và nhóm dùng giả dược.

Tỷ số tốc độ các biến cố liên quan đến xương vào thời điểm 1 năm là 0,61, cho thấy là điều trị Zometa làm giảm tỷ lệ xuất hiện các biến cố liên quan đến xương là 39% so với giả dược ($p=0,027$). Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một biến cố liên quan đến xương (không kể tăng calci máu) là 29,8% ở nhóm dùng Zometa so với 49,6% ở nhóm dùng giả dược ($p=0,003$). Thời gian trung bình khởi phát biến cố liên quan đến xương đầu tiên không đạt được ở nhóm dùng Zometa vào cuối cuộc nghiên cứu và kéo dài đáng kể so với nhóm dùng giả dược ($p=0,007$). Zometa làm giảm nguy cơ các biến cố liên quan đến xương là 41% trong bảng phân tích đa biến cố (tỷ số nguy cơ = 0,59; $p=0,019$) so với giả dược.

Trong nhóm được điều trị bằng Zometa, giảm điểm số đau so với mức ban đầu (sử dụng Bảng liệt kê tóm tắt về đau - BPI) xảy ra từ 4 tuần trở đi và vào mỗi thời điểm sau đó trong suốt nghiên cứu, trong khi điểm số đau ở nhóm giả dược vẫn không thay đổi hoặc tăng lên so với mức ban đầu (Hình 1). Zometa đã ngăn cản điểm số đau xấu đi so với giả dược. Hơn nữa, 71,8% bệnh nhân được điều trị bằng Zometa so với 63,1% bệnh nhân dùng giả dược đã có biểu hiện cải thiện hoặc không thay đổi về điểm số đau theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group: Nhóm Hợp tác về Ung thư phương Đông) ở quan sát sau cùng.

Hình 1. Thay đổi trung bình so với mức ban đầu về điểm số đau theo Bảng liệt kê tóm tắt về đau (BPI) theo nhóm điều trị và thời gian nghiên cứu.



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



Các nghiên cứu lâm sàng về tăng calci máu do bệnh ác tính (HCM) đã chứng minh là acid zoledronic có đặc tính làm giảm calci huyết thanh, giúp đào thải calci qua nước tiểu.

Để đánh giá các tác dụng của Zometa so với pamidronat 90 mg, kết quả của 2 nghiên cứu chủ chốt đa trung tâm ở bệnh nhân người lớn bị HCM đã được phối hợp với phân tích có hoạch định trước. Các kết quả cho thấy Zometa 4 mg và 8 mg đã vượt hơn hẳn về mặt thống kê so với pamidronat 90 mg về tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trong ngày thứ 7 và thứ 10. Có sự bình thường hóa nhanh hơn về nồng độ calci trong huyết thanh đã được điều chỉnh ở ngày 4 với Zometa 8 mg và ở ngày 7 với Zometa 4 mg và 8 mg. Đã gặp những tỷ lệ đáp ứng sau đây trong bảng 7:

Bảng 7. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn theo ngày trong nghiên cứu HCM phối hợp

	Ngày 4	Ngày 7	Ngày 10
Zometa 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zometa 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronate 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

* Giá trị p cho thấy sự vượt trội về mặt thống kê so với pamidronat.

Thời gian trung bình để đạt tới nồng độ bình thường của calci máu là 4 ngày. Ở ngày 10, tỷ lệ đáp ứng là 87 - 88% với nhóm dùng Zometa so với 70% ở nhóm pamidronat 90 mg. Thời gian trung bình để bị tái phát (tăng lại calci huyết thanh đã hiệu chỉnh bằng albumin tới nồng độ $\geq 2,9$ mmol/lít) là 30-40 ngày với bệnh nhân dùng Zometa so với 17 ngày với bệnh nhân dùng pamidronat 90 mg. Các kết quả với cả 2 loại liều Zometa đã cao hơn về mặt thống kê so với pamidronat 90 mg về thời gian tái phát. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 loại liều Zometa.

Trong các thử nghiệm lâm sàng tiến hành trên bệnh nhân người lớn tăng calci máu do bệnh ung thư (HCM), hồ sơ an toàn tổng quát giữa 3 nhóm điều trị (tức acid zoledronic 4 mg và 8 mg và pamidronat 90 mg) tương tự với nhau về loại và về độ nghiêm trọng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC (PK)

Tiêm truyền trong 5 và 15 phút một liều và nhiều liều 2-4-8-16 mg acid zoledronic cho 64 bệnh nhân bị di căn xương đã cho thấy các dữ liệu về dược động học sau đây.

Không có dữ liệu dược động học đối với acid zoledronic ở bệnh nhân có tăng calci máu.

Sau khi bắt đầu truyền acid zoledronic, thấy các nồng độ thuốc trong huyết tương tăng nhanh, đạt đỉnh 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 không vượt quá 0,1% của đỉnh trước khi truyền lần thứ 2 vào ngày thứ 28.

Phân bố

Acid zoledronic có ái lực yếu với các thành phần tế bào của máu người, với tỉ số giữa nồng độ trung bình acid zoledronic của tế bào máu và huyết tương là 0,59, trong khoảng nồng độ acid zoledronic từ 30 ng/mL đến 5000 ng/mL. Sự gắn kết với protein huyết tương thấp, với phần không gắn chiếm khoảng 60% ở 2 ng/mL đến 77% ở 2000ng/mL acid zoledronic.

Chuyển dạng sinh học/ Chuyển hóa

Acid zoledronic không được chuyển hóa và thuốc được đào thải nguyên vẹn qua thận. Acid zoledronic không ức chế *in vitro* các enzym P450 của người.



Thải trừ

Dùng theo đường tĩnh mạch, acid zoledronic được đào thải theo quá trình 3 pha: pha kép, biến mất nhanh khỏi đại tuần hoàn, với các 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 $t_{1/2}$ gamma (thời gian bán thải cuối cùng) là 146 giờ. Không có tích lũy thuốc trong huyết tương sau nhiều liều thuốc dùng mỗi 28 ngày. Qua 24 giờ đầu tiên, có $39 \pm 16\%$ liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu, phần còn lại gắn chủ yếu vào mô xương. Từ mô xương, thuốc được phóng thích trở lại rất chậm vào đại tuần hoàn rồi thải qua thận. Độ thanh lọc toàn phần của cơ thể là $5,04 \pm 2,5$ lít/giờ, không phụ thuộc liều.

Độ tuyến tính/ phi tuyến tính

Dược động học của acid zoledronic là không phụ thuộc liều. 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).

Nhóm đối tượng đặc biệt

Suy gan

Không có dữ liệu dược động học đối với acid zoledronic 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, chứng tỏ không có vai trò đáng kể của chức năng gan trong dược động học của acid zoledronic.

Suy thận

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 $75 \pm 33\%$ độ thanh lọc creatinin, tính trung bình là 84 ± 29 mL/phút (22-143 mL/phút) khi đo ở 64 bệnh nhân ung thư tham gia nghiên cứu. Phân tích theo nhóm cho thấy nếu bệnh nhân có CL_{Cr} là 50 mL/phút (suy thận vừa), thì độ thanh lọc dự đoán của acid zoledronic tương ứng là 72% của một bệnh nhân có độ thanh lọc creatinin (CL_{Cr}) là 84 mL/phút. Chỉ có một ít dữ liệu dược động học về bệnh nhân suy thận nặng ($CL_{Cr} < 30$ mL/phút). Không nên dùng Zometa cho bệnh nhân suy thận nặng (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ảnh hưởng của giới, tuổi và chủng tộc

Ba nghiên cứu dược động học được tiến hành ở bệnh nhân ung thư có di căn xương cho thấy không có ảnh hưởng giới tính, chủng tộc, tuổi tác (từ 38 đến 84 tuổi) và trọng lượng cơ thể đối với độ thanh thải toàn phần acid zoledronic.

THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu về độc tính

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

Phát hiện thường xuyên nhất trong các nghiên cứu liều lặp lại gồm tăng xương xốp xơ phát trong phần hành xương của xương dài ở động vật đang phát triển, tìm thấy ở hầu hết các mức liều. Phát hiện này phản ánh hoạt động ngăn cản quá trình hủy xương của các chất.

Thận được xác định là cơ quan đích lớn đối với độc tính trong các nghiên cứu tiêm acid zoledronic. Trong các nghiên cứu truyền tĩnh mạch, khả năng dung nạp ở thận được thấy ở chuột trong 6 lần



truyền tĩnh mạch liều lên đến 0,6 mg/kg ở khoảng cách liều 3 ngày, trong khi đó ở chó, có dung nạp với 5 lần truyền tĩnh mạch liều 0,25 mg/kg ở khoảng cách liều 2-3 tuần.

Độc tính với sự sinh sản

Các nghiên cứu gây quái thai được thực hiện ở 2 loài, cả 2 đều tiêm acid zoledronic dưới da. Quái thai được quan sát thấy ở chuột với liều $\geq 0,2$ mg/kg/ngày và được biểu hiện ra bên ngoài, các dị tật ở nội tạng và xương. Khó sinh được quan sát thấy trong thử nghiệm trên chuột ở liều thấp nhất (0,01 mg/kg/ngày).

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

Độc tính gây biến dị

Acid zoledronic 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, acid zoledronic cho thấy không có khả năng gây ung thư.

TÍNH TƯƠNG KÝ

Nghiên cứu với chai thủy tinh, cũng như với nhiều loại túi truyền và dây truyền bằng polyvinylclorid, polyethylen và polypropylen (chứa sẵn dung dịch NaCl 0,9% khối lượng/thể tích hoặc glucose 5% khối lượng/thể tích) cho thấy không có tương kỵ với Zometa.

Không được pha trộn hoặc cho tiếp xúc dung dịch Zometa “chuẩn bị sẵn để sử dụng” với các dung dịch truyền chứa calci hoặc ion dương hóa trị hai, như dung dịch Lactate Ringer, và phải truyền bằng đường truyền riêng không chung với các thuốc khác.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C trong bao bì gốc. Dung dịch ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ 2 – 8°C sau khi mở nắp.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai 4 mg/100 mL.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG, XỬ LÝ VÀ HỦY BỎ

Dung dịch truyền 4 mg/100 mL chỉ được dùng đường tĩnh mạch và nên dùng ngay sau khi mở.

Dung dịch 4 mg/100 mL là dạng bào chế “chuẩn bị sẵn để sử dụng” không cần pha loãng hơn hoặc pha trộn với các dung dịch khác ngoại trừ ở bệnh nhân bị suy thận. Cần giảm liều chế phẩm này ở bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Đối với các liều đã giảm đối với dạng bào chế “chuẩn bị sẵn để sử dụng”, nên sử dụng sản phẩm hoàn nguyên và pha loãng ngay lập tức (bao gồm cả các dung dịch gốc dành cho trẻ em). Nếu thuốc không được sử dụng ngay, nên bảo quản dung dịch hoàn nguyên ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C. Thời gian



và điều kiện bảo quản thuốc trước khi sử dụng là trách nhiệm của các nhân viên y tế. Tổng thời gian giữa thời gian hoàn nguyên, pha loãng, bảo quản trong tủ lạnh ở 2-8°C đến lúc dùng thuốc không được quá 24 giờ. Sau khi lấy ra khỏi tủ lạnh, phải để thuốc đạt đến nhiệt độ phòng trước khi dùng cho bệnh nhân (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Cần bỏ các dụng dịch không sử dụng. Chỉ sử dụng các dụng dịch trong suốt, không có các tiểu phân và không màu.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất và đóng gói sơ cấp tại:

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstrasse 36, 8055 Graz, Áo.

Đóng gói thứ cấp và xuất xưởng tại:

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Phiên bản: IPL v Apr 2016.

Ngày phê duyệt bởi Bộ Y tế: xx/xx/xxxx.



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