

เอกสารกำกับยาที่มีการปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอ กรุณาอ่านเอกสารกำกับยาทุกครั้งก่อนใช้ยา

Osteogen[®]

บิสฟอสโฟเนต (Zoledronic acid)

ลักษณะและส่วนประกอบของยา

รูปแบบเภสัชภัณฑ์

รูปแบบของยาเป็นสารละลายยา สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ
สารละลายปราศจากเชื้อ ใส และไม่มีสี

ตัวยาสำคัญ

1 ขวดของสารละลายยา 100 มิลลิลิตร ประกอบด้วย กรดโซเลโดรอนิก (แอนไฮดริส) 5 มิลลิกรัม
สมมูลกับกรดโซเลโดรอนิก โมโนไฮเดรต 5.330 มิลลิกรัม

สารออกฤทธิ์

กรดโซเลโดรอนิก (แอนไฮดริส)

ส่วนประกอบอื่นๆ ของยา

Mannitol, sodium citrate, water for injections

รูปแบบเภสัชภัณฑ์อาจแตกต่างกันในบางประเทศ

ข้อบ่งใช้

- ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน

- ในสตรีวัยหมดประจำเดือน
- ในเพศชาย

ที่มีความเสี่ยงของกระดูกหัก รวมถึงผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดกระดูกสะโพกหักจากแรงกระแทกที่ไม่รุนแรง

(low-trauma hip fracture)

- ใช้รักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน
- ใช้ป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน
- ใช้รักษาเบื้องต้นในโรคกระดูก Paget's disease

ขนาดยาและการบริหารยา

ทั่วไป

อุบัติการณ์ของอาการหลังได้รับยา (post-dose symptoms) ที่เกิดขึ้นได้ภายใน 3 วันแรก หลังได้รับยา Osteogen นั้น สามารถบรรเทาได้ด้วยการให้ยาพาราเซตามอล หรือ ไอบูโพรเฟน ทันทีหลังจากให้ยา Osteogen

ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจสอบสถานะการไม่ขาดน้ำก่อนให้ยา Osteogen เพื่อมั่นใจว่าผู้ป่วยได้รับน้ำเพียงพอ ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ (คูหัวข้อ คำเตือน และข้อควรระวัง)

การรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

สำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ขนาดยาที่แนะนำ คือ Osteogen 5 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง

สตรีที่เป็นโรคกระดูกพรุน ควรได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริม ในกรณีที่ได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ (คูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

การป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังกระดูกสะโพกหัก

สำหรับการป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังกระดูกสะโพกหักจากแรงกระแทกที่ไม่รุนแรง ขนาดยาที่แนะนำคือ Osteogen 5 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง

ในผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดกระดูกสะโพกหักจากแรงกระแทกที่ไม่รุนแรง (low-trauma hip fracture) ก่อนได้รับยา Osteogen ครั้งแรก แนะนำให้ได้รับวิตามินดี ในขนาดยา loading dose 50,000 ถึง 125,000 IU โดยการรับประทาน หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (คูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

แนะนำให้รับประทานแคลเซียม และวิตามินดีเสริมร่วมด้วยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (คูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

การรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย

สำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย ขนาดยาที่แนะนำคือ Osteogen 5 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง

แนะนำให้รับประทานแคลเซียมและวิตามินดีเสริม ในกรณีที่ได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ (คูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

การรักษาและการป้องกันโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

สำหรับการรักษาและการป้องกันโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ขนาดยาที่แนะนำคือ Osteogen 5 มิลลิกรัม หยอดเข้าหลอดเลือดดำปีละ 1 ครั้ง

แนะนำให้รับประทานแคลเซียมและวิตามินดีเสริม ในกรณีที่ได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ (คูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

การป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

สำหรับการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ขนาดยาที่แนะนำคือ Osteogen 5 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ การประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการเกิดกระดูกหักและการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษา ปีละครั้ง จะช่วยในการพิจารณาตัดสินใจว่าเมื่อใดควรให้การรักษาซ้ำ

แนะนำให้รับประทานแคลเซียมและวิตามินดีเสริม ในกรณีที่ได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

การรักษาโรคกระดูก Paget's disease

สำหรับการรักษาโรคกระดูก Paget's disease การใช้ยา Osteogen ควรสั่งจ่ายโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ด้านโรคกระดูก Paget's disease เท่านั้น ขนาดยาที่แนะนำ คือ Osteogen 5 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ

การให้การรักษารักษาซ้ำของโรคกระดูก Paget's disease: หลังจากการรักษาเริ่มต้นด้วยยา Osteogen ในโรค Paget's disease พบว่าระยะเวลาสงบของโรคเฉลี่ยเท่ากับ 7.7 ปีในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา เนื่องจากโรคกระดูก Paget's disease เป็นโรคที่ต้องรักษาตลอดชีวิต จำเป็นต้องได้รับการรักษาซ้ำ การรักษาซ้ำในโรคกระดูก Paget's disease โดยให้ยา Osteogen 5 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำ หลังจากได้รับยาครั้งแรกเป็นเวลา 1 ปีหรือนานกว่า ประเมินระดับ serum alkaline phosphatase ของผู้ป่วยเป็นระยะ เช่น ทุก 6 ถึง 12 เดือน และการตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาช่วยตัดสินใจว่าควรให้การรักษาซ้ำแก่ผู้ป่วยแต่ละรายเมื่อใด หากอาการทางคลินิกไม่แยแส เช่น ปวดกระดูกหรืออาการกดทับ และ/หรือ ผลจาก bone scan พบว่ามีอาการกลับมาระบาดของโรคกระดูก Paget's disease ไม่ควรให้ยา Osteogen หยดเข้าหลอดเลือดดำ ครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรกก่อน 12 เดือน (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ในผู้ป่วยโรค Paget's disease แนะนำให้รับประทานวิตามินดีอย่างเพียงพอขณะรักษาด้วยยา Osteogen และจำเป็นต้องได้รับแคลเซียมเสริมเทียบเท่ากับธาตุแคลเซียมอย่างน้อย 500 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วัน ภายหลังจากได้รับยา Osteogen (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

กลุ่มประชากรพิเศษ

- ผู้ป่วยภาวะไตทำงานบกพร่อง
ห้ามใช้ Osteogen ในผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดครีเอตินิน < 35 มิลลิกรัม/นาที่ (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ และ คำเตือนและข้อควรระวัง)
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดครีเอตินิน ≥ 35 มิลลิกรัม/นาที่
- ผู้ป่วยภาวะตับทำงานบกพร่อง
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)
- ผู้ป่วยสูงอายุ (65 ปี หรือมากกว่า)
ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา เนื่องจากค่าชีวอนุเคราะห์ การกระจายตัว และการกำจัดยาในผู้ป่วยสูงอายุไม่แตกต่างกับในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า

- ผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น

ไม่แนะนำให้ใช้ยา Osteogen ในเด็กและวัยรุ่นอายุต่ำกว่า 18 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิผล ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ระยะเวลาในการรักษา

ไม่มีการระบุระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ยา Osteogen ในระยะยาว ทั้งนี้ ผู้ป่วยที่ใช้ยา Osteogen ทุกราย ควรได้รับการประเมินซ้ำเป็นระยะๆ ถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่เหมาะสม และความจำเป็นในการรักษาต่อเนื่องในระยะยาว ซึ่งขึ้นอยู่กับคำตอบของการรักษาของผู้ป่วย ความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักและโรคที่เป็นการวินิจฉัยร่วม (comorbidities)

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำในการเกิดกระดูกหัก ควรพิจารณาให้หยุดยาหลังจากเริ่มรักษาด้วยยา Osteogen เป็นเวลา 3 ปี ส่วนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดกระดูกหักควรพิจารณาให้รักษาต่อเนื่องอย่างสม่ำเสมอ ผู้ป่วยที่หยุดการรักษาควรได้รับการประเมินซ้ำเป็นระยะๆ ทุก 2-3 ปี ถึงความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักและเริ่มการรักษาใหม่หากจำเป็น

วิธีการให้ยา

ยา Osteogen (สารละลายพร้อมหยด ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมใน 100 มิลลิลิตร) ให้หยดเข้าหลอดเลือดดำทางสายน้ำเกลือ ในอัตราคงที่ และให้เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 15 นาที

ข้อมูลเพิ่มเติมสำหรับการใช้และการเตรียมยา Osteogen ดูหัวข้อ “ข้อแนะนำสำหรับการใช้และการเตรียมยา”

ข้อห้ามใช้

- ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)
- ผู้ป่วยไตทำงานบกพร่องรุนแรงที่มีค่าการขจัดครีอะตินิน < 35 มิลลิกรัม/นาที่ (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)
- สตรีมีครรภ์และสตรีที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง (ดูหัวข้อ “สตรีมีครรภ์และสตรีที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง สตรีและบุรุษในวัยเจริญพันธุ์”)
- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ตัวยาสำคัญ หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในสูตรตำรับยา หรือบิสฟอสโฟเนตอื่นๆ

คำเตือนและข้อควรระวัง

ทั่วไป

ควรให้ยา zoledronic acid 5 มิลลิกรัม นานอย่างน้อย 15 นาที

ยา Osteogen มีตัวยาสำคัญเดียวกับยา Zometa (คือ zoledronic acid) ที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็ง ดังนั้นผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยา Zometa แล้ว ไม่ควรได้รับยา Osteogen อีก

ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจสอบสถานะการขาดน้ำก่อนจะให้ยา Osteogen เพื่อมั่นใจว่าผู้ป่วยได้รับน้ำเพียงพอ ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ

ในผู้ป่วยที่มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำอยู่ก่อนแล้ว การรักษาด้วย Osteogen จำเป็นต้องให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริมก่อนการรักษา (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้) ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบเมตาบอลิซึมของเกลือแร่ ควรได้รับการรักษาที่เหมาะสมก่อนได้รับยา Osteogen (เช่น มีระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ หรือต่อมพาราไทรอยด์ มีการดูดซึมแคลเซียมที่ต่ำได้ผิดปกติ เป็นต้น) แพทย์ควรพิจารณาติดตามผลทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้

ภาวะไตทำงานบกพร่อง

ห้ามใช้ Osteogen ในผู้ป่วยไตทำงานบกพร่องรุนแรง (ค่าการขจัดครีอะตินิน < 35 มิลลิกรัม/นาฬิกา) เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของไตวายในผู้ป่วยกลุ่มนี้

พบภาวะไตทำงานบกพร่องหลังจากได้รับยา Osteogen (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์, หัวข้อย่อย การรายงานอาการไม่พึงประสงค์หลังยาวางจำหน่าย) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่ก่อนแล้ว หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่น เช่น สูงอายุ ไข้ยาที่เป็นพิษต่อไตหรือใช้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา) หรือเกิดภาวะขาดน้ำหลังจากได้รับยา Osteogen ภาวะไตทำงานบกพร่องนี้พบในผู้ป่วยที่ได้รับยาครั้งเดียว สำหรับภาวะไตวายที่ต้องการการทำไตอะไลซิส หรือเป็นผลให้เสียชีวิตพบได้น้อยในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องอยู่ก่อน หรือผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น

ควรคำนึงถึงข้อควรระวังต่อไปนี้เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดอาการข้างเคียงทางไต:

- ควรมีการคำนวณค่าการขจัดครีอะตินิน (เช่น ใช้สูตรการคำนวณ Cockcroft-Gault) ก่อนได้รับยา Osteogen ในแต่ละครั้ง อาจพบการเพิ่มขึ้นของค่าการขจัดครีอะตินินแบบชั่วคราวได้มากกว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องอยู่ก่อน จึงควรพิจารณาทำการตรวจวัดค่าการขจัดครีอะตินินในระหว่างการให้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง
- ควรใช้ยา Osteogen อย่างระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลต่อการทำงานของไต (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)
- ผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ ควรได้รับน้ำอย่างเพียงพอก่อนได้รับยา Osteogen
- ขนาดยา Osteogen ที่ให้ในหนึ่งครั้งไม่ควรเกิน 5 มิลลิกรัม และให้เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 15 นาที (ดูหัวข้อ ขนาดยาและการบริหารยา)

การให้แคลเซียมและวิตามินดีเสริม

การรักษาและการป้องกัน โรคกระดูกพรุน

สตรีและเพศชายที่เป็นโรคกระดูกพรุน หรือการใช้ยาเพื่อป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ควรได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริม ในกรณีที่ได้รับจากอาหารไม่เพียงพอ

การป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังกระดูกสะโพกหัก

แนะนำให้รับประทานแคลเซียมและวิตามินดีเสริมในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ขอรับรองว่าเหมือนเอกสารกำกับยาของตำรับยาที่ใช้อ้างอิง เลขทะเบียนที่ 1C 22/61 (N) ยกเว้นชื่อการค้า

OK

การรักษาโรค Paget's disease

ลักษณะเฉพาะของโรค Paget's disease คือมีการทำลายของกระดูกสูง เนื่องจากระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา zoledronic acid ที่เร็ว อาจทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำชั่วคราว บางครั้งมีอาการแสดง และโดยทั่วไปมักเกิดในช่วง 10 วันแรก หลังได้รับยา Osteogen (ดูหัวข้อ อาการไม่พึงประสงค์) แนะนำให้รับประทานวิตามินดี ให้เพียงพอร่วมกับการให้ยา Osteogen นอกจากนี้ จำเป็นต้องได้รับแคลเซียมเสริมเทียบเท่ากับแร่ธาตุแคลเซียมอย่างน้อย 500 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ในผู้ป่วยโรค Paget's disease เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วัน หลังได้รับยา Osteogen ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบเกี่ยวกับอาการของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ แพทย์ควรพิจารณาติดตามเส้นระวังทางคลินิก ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง

การปวดที่กล้ามเนื้อและกระดูก

มีรายงานพบการปวดที่กระดูก ข้อ และ/หรือกล้ามเนื้ออย่างรุนแรงได้ แต่ไม่บ่อย ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต รวมทั้งยา Osteogen

ภาวะการตายของกระดูกขากรรไกร

ภาวะการตายของกระดูกขากรรไกร (Osteonecrosis of the jaw, ONJ): มีรายงานพบการตายของกระดูกขากรรไกรมากในผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต รวมทั้งยา zoledronic acid โดยผู้ป่วยเหล่านี้ ส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัด และยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมด้วย รายงานส่วนใหญ่ที่พบเกิดร่วมกับมีการทำฟัน เช่น การถอนฟัน โดยส่วนใหญ่มีอาการของการติดเชื้อเฉพาะที่ซึ่งรวมถึงกระดูกติดเชื้อ (osteomyelitis) ควรพิจารณาตรวจฟัน และให้การป้องกันที่เหมาะสม ก่อนใช้ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วย (เช่น โรคมะเร็ง ใช้ยาเคมีบำบัด ยาต้านการสร้างเส้นเลือดฝอย ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ สุขภาพในช่องปากที่ไม่ดี) ระหว่างการรักษาด้วย zoledronic acid ควรระมัดระวังในการรักษาสุขภาพช่องปากให้ดี โดยได้รับการตรวจฟันเป็นประจำ และรายงานทันทีเมื่อพบอาการทางช่องปาก หากเป็นไปได้ในระหว่างที่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยเหล่านี้ ควรหลีกเลี่ยงการทำฟันที่รุนแรง สำหรับผู้ป่วยที่เกิดการตายของกระดูกขากรรไกรในขณะที่ได้รับยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต การผ่าตัดฟันอาจทำให้อาการกำเริบมากขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการทำฟันดังกล่าว ยังไม่มีข้อมูลว่าการหยุดยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตจะลดความเสี่ยงของการเกิดการตายของกระดูกขากรรไกรหรือไม่ แพทย์ผู้รักษาควรมีการวางแผนการรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายตามการประเมินความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ภาวะการตายของกระดูกอื่นๆ

มีรายงานการเกิดภาวะการตายของกระดูกอื่นๆ (รวมถึงกระดูกต้นขา สะโพก หัวเข่า และกระดูกต้นแขน) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการระบุถึงความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Osteogen

การเกิดความผิดปกติของกระดูกต้นขาแตกหัก

มีรายงานพบการเกิดความผิดปกติของกระดูกต้นขาแตกหัก (atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures) สัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม bisphosphonate ในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคกระดูกพรุนเป็นระยะเวลานาน โดยการหักพบได้ตลอดกระดูกต้นขา (femur) ตั้งแต่ต่ำกว่ากระดูก lesser trochanter จนถึง supracodylar การหักเกิดขึ้นโดยไม่มีอาการบาดเจ็บ หรือมีเพียงเล็กน้อย และผู้ป่วยบางรายมีอาการปวดที่โคนขา หรือขาหนีบ เป็นสัปดาห์จนถึงเดือนก่อนจะมีกระดูกต้นขาหัก การหักมักพบได้ทั้งสองข้าง ดังนั้นจึงควรตรวจวัดกระดูกต้นขาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonate ทั้งสองข้างของร่างกาย มีรายงานการเยียวภาวะกระดูกหักทำได้ไม่ด้นัก ควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonate ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิดความผิดปกติของกระดูกต้นขาแตกหักในระหว่างรอประเมินอาการ แต่ทั้งนี้ขึ้นกับการประเมินประโยชน์และความเสี่ยงในผู้ป่วยแต่ละราย ยังไม่ทราบถึงสาเหตุสัมพันธ์เนื่องจากสามารถพบกระดูกหักเหล่านี้ได้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาในกลุ่ม bisphosphonate ในระหว่างการรักษาด้วยยาในกลุ่ม bisphosphonate รวมทั้งยา Osteogen ควรแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งให้แพทย์ทราบเมื่อมีอาการปวดที่โคนขา สะโพก หรือขาหนีบ และผู้ป่วยที่พบอาการเหล่านี้ต้องได้รับการประเมินว่ามีโอกาสที่จะเกิดกระดูกต้นขาหัก

อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลความปลอดภัยของยาโดยสรุป

อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานในหัวข้อนี้ มาจากการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาที่แตกต่างกัน (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก)

มีการศึกษา Osteogen ใน:

- สตรีวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ในหลายประเทศ โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีการปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เปรียบเทียบกับยาหลอก (HORIZON-PFT) ในผู้หญิงจำนวน 7,736 คน และการศึกษาที่ขยายระยะเวลารวมผู้ป่วยหญิง 2,456 คน
- การศึกษาแบบสุ่มและปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคกระดูก Paget's disease 2 การศึกษาจำนวน 357 คน
- การศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เปรียบเทียบกับยาหลอก ศึกษาในหลายประเทศ (HORIZON-PFT) เพื่อศึกษาการป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังการเกิดกระดูกสะโพกหัก (low-trauma) ในผู้หญิงและผู้ชายจำนวน 2,127 คน
- การศึกษาแบบสุ่ม ในหลายศูนย์การศึกษา จัดแบ่งกลุ่มตามที่กำหนด มีการปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เปรียบเทียบกับยาอื่น เพื่อการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ ในผู้ชายและผู้หญิงจำนวน 833 คน

- การศึกษาแบบสุ่ม ในหลายศูนย์การศึกษา มีการปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เปรียบเทียบกับยาอื่น เพื่อศึกษาในผู้ชายที่เป็นโรคกระดูกพรุน หรือเกิดภาวะกระดูกพรุนเนื่องจากภาวะระบบสืบพันธุ์เสื่อม ในผู้ชายจำนวน 302 คน
- การป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีภาวะกระดูกบาง (osteopenia) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เปรียบเทียบกับยาหลอกในสตรีวัยหมดประจำเดือนจำนวน 581 คน เป็นระยะเวลา 2 ปี

การรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน โรคกระดูกพรุนในเพศชาย การป้องกันกระดูกหักซ้ำ ภายหลังจากกระดูกสะโพกหัก การรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันโคคอร์ติคอยด์ และโรคกระดูก Paget's disease

จากการศึกษาเพื่อสนับสนุนข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย และสตรีวัยหมดประจำเดือน การป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังจากกระดูกสะโพกหัก การรักษาและการป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันโคคอร์ติคอยด์ และโรคกระดูก Paget's disease นั้น อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงโดยรวมไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก หรือยาอื่นที่ใช้เปรียบเทียบ โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยการศึกษาทั้งหมดข้างต้นใช้ยา Osteogen แบบปีละหนึ่งครั้ง

เช่นเดียวกับยากดภูมิคุ้มกันที่ให้ทางหลอดเลือดดำ การให้ยา Osteogen สัมพันธ์กับอาการแสดงหลังได้รับยา (post-dose symptoms) ดังต่อไปนี้เป็นส่วนใหญ่ (ความถี่ของการเกิดได้มาจากการศึกษาในการรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน) ได้แก่ มีไข้ (18.1%) ปวดกล้ามเนื้อ (9.4%) อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (7.8%) ปวดข้อ (6.8%) และปวดศีรษะ (6.5%) ส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 3 วันแรกหลังได้รับยา Osteogen ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง และหายไปภายใน 3 วัน หลังเกิดอาการ โดยอุบัติการณ์ของอาการเหล่านี้ลดลงอย่างเห็นได้ชัด เมื่อได้รับยา Osteogen ในปีถัดมา

อุบัติการณ์ของอาการหลังได้รับยาที่เกิดขึ้นภายใน 3 วันแรก หลังได้รับยา Osteogen นั้น สามารถลดลงโดยประมาณ 50% ด้วยการให้ยาพาราเซตามอล หรือ ไอบูโพรเฟน ทันทีหลังจากให้ยา Osteogen เมื่อจำเป็น

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษาทางคลินิก

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการศึกษาทางคลินิก (ตารางที่ 1) แสดงตามกลุ่มระบบอวัยวะ ตามระบบ MedDRA อาการเหล่านี้เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่คาดว่าเกิดจากยา Osteogen (จากการประเมินของผู้วิจัย) จากข้อมูลรวมของการศึกษาในข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย และสตรีวัยหมดประจำเดือน การป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังจากกระดูกสะโพกหัก การรักษาและการป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันโคคอร์ติคอยด์ และโรคกระดูก Paget's disease โดยในแต่ละระบบอวัยวะ มีการจัดลำดับอาการไม่พึงประสงค์ตามความถี่ เริ่มจากอาการที่พบบ่อยที่สุด และการแจกแจงความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์มีการจัดกลุ่มตามหลักของ CIOMS III ดังนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบบ่อย ($\geq 1/100$,

< 1/10), พบไม่บ่อย ($\geq 1/1000$, < 1/100), พบน้อย ($\geq 1/10,000$, < 1/1,000), พบน้อยมาก (<1/10,000) รวมถึงรายงานที่แยกเฉพาะราย

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ที่คาดว่าเกิดจากยา Osteogen (จากการประเมินของผู้วิจัย) ที่พบในการศึกษาทางคลินิก

การติดเชื้อ

พบไม่บ่อย : ไข้หวัดใหญ่ ติดเชื้อในโพรงจมูกและช่องคอ

ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง

พบไม่บ่อย : โลหิตจาง

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ

พบไม่บ่อย : ความอยากอาหารลดลง*

ความผิดปกติทางจิต

พบไม่บ่อย : นอนไม่หลับ

ความผิดปกติทางระบบประสาท

พบบ่อย : ปวดศีรษะ มึนงง

พบไม่บ่อย : เซื่องซึม* ความรู้สึกขาผิดปกติ ง่วงนอน สั่น เป็นลม

ความผิดปกติของตา

พบไม่บ่อย : เยื่อตาอักเสบ ปวดตา

พบน้อย : การอักเสบของน้ำวุ้นลูกตา (uveitis)* เยื่อยึดต่อระหว่างเปลือกลูกตากับเยื่อตาขาวอักเสบ (episcleritis) ม่านตาอักเสบ

ความผิดปกติของหูและการทรงตัว

พบไม่บ่อย : อาการบ้านหมุน (vertigo)

ความผิดปกติของหลอดเลือด

พบไม่บ่อย : ความดันโลหิตสูง หน้าแดง

ความผิดปกติทางระบบหายใจ ทรวงอก และ ช่องอก

พบไม่บ่อย : ไอ หายใจขัด*

ความผิดปกติทางระบบกระเพาะอาหารและลำไส้

พบบ่อย : คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

พบไม่บ่อย : อาหารไม่ย่อย* ปวดท้องด้านบน ปวดท้อง* โรครดไหลย้อน ท้องผูก ปากแห้ง หลอดอาหารอักเสบ*

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบไม่บ่อย : ผื่น เหงื่อออกมากผิดปกติ* ผื่นลมพิษ ผื่นแดง (erythema)

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อย : ปวดกล้ามเนื้อ* ปวดข้อ* ปวดกระดูก ปวดหลัง ปวดตามแขนขา
พบไม่บ่อย : ปวดคอ กล้ามเนื้อและกระดูกตึง* บวมที่ข้อ* กล้ามเนื้อเกร็ง ปวดที่กล้ามเนื้อ
และกระดูกหน้าอก* ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก ข้อฝืด* ข้ออักเสบ กล้ามเนื้ออ่อนแรง

ความผิดปกติของไตและระบบปัสสาวะ

พบไม่บ่อย : ค่าครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น ปัสสาวะบ่อยผิดปกติ พบโปรตีนในปัสสาวะ

ความผิดปกติทั่วไปและสถานะของบริเวณที่ฉีดยา

พบบ่อยมาก : มีไข้

พบบ่อย : อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ สั่น เมื่อยล้า* อ่อนเพลีย (asthenia) ปวด* ไม่สบายกาย

พบไม่บ่อย : แขนขาบวม กระจายน้ำ* ปฏิกิริยาเฉียบพลัน (acute phase reaction)* อาการเจ็บหน้าอกที่
ไม่เกี่ยวกับหัวใจ

*อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานถึงมากที่สุดในแต่ละการศึกษาเป็นดังนี้

พบบ่อยมาก : ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ เมื่อยล้า ปวด

พบบ่อย : เชื่องซึม หายใจขัด อาหารไม่ย่อย หลอดอาหารอักเสบ ปวดท้อง เหงื่อออกมากผิดปกติ
กล้ามเนื้อตึง ข้อบวม ปวดที่กล้ามเนื้อและกระดูกหน้าอก ข้อฝืด ความอยากอาหารลดลง กระจายน้ำ
ปฏิกิริยาเฉียบพลัน (acute phase reaction)

พบไม่บ่อย : การอักเสบของน้ำวุ้นลูกตา (uveitis)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมที่ได้รับรายงานจากแต่ละการศึกษาแต่ไม่รวมอยู่ในตารางที่ 1
(เนื่องจากความถี่ในกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อนำข้อมูลมารวมกัน) ได้แก่:

ความผิดปกติของหัวใจ: หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ* ใจสั่น

ความผิดปกติของตา: ภาวะตาแดง

ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้: กระเพาะอาหารอักเสบ ปวดฟัน

ความผิดปกติทั่วไปและสถานะบริเวณที่ให้ยา: ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา

การตรวจ: ค่า C-reactive protein สูงขึ้น

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ: ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

ความผิดปกติของระบบประสาท: ความรู้สึกต่อการรับรสผิดปกติ

*ดูด้านล่าง “หัวใจห้องบนเต้นเร็วกว่าปกติ” หัวข้อย่อยในหัวข้อ “ลักษณะของปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่ถูกเลือก”

การป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

ข้อมูลความปลอดภัยและความทนต่อยาโดยรวมของยา Osteogen ในการป้องกันโรคกระดูกพรุน มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการศึกษาวิจัยของยา Osteogen ในการรักษา

ขอรับรองว่าเหมือนเอกสารกำกับยาของตำรับยาที่ใช้อ้างอิง เลขทะเบียนที่ 1C 22/61 (N) ยกเว้นชื่อการค้า

Out

โรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน อย่างไรก็ตามพบอุบัติการณ์ที่สูงกว่าของการเกิดอาการหลังจากได้รับยา Osteogen ในการรักษาผู้ป่วยโรคกระดูกโปรงบาง ซึ่งเกิดภายใน 3 วันหลังจากได้รับยา ได้แก่ ปวด มีไข้ สั่น ปวดกล้ามเนื้อ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ เหนื่อยล้า มึนงง และปวดข้อ อาการเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นแบบอ่อนถึงปานกลาง และหายได้ภายใน 3 วันหลังจากที่เกิดอาการ อุตบัติการณ์ของการเกิดอาการเหล่านี้จะลดลงเมื่อได้รับยาคั้งถัดไป อาการไม่พึงประสงค์ที่คาดว่าเกิดจากยา Osteogen (จากการประเมินของผู้วิจัย) ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ซึ่งเกิดขึ้นมากกว่าหนึ่งครั้งและไม่ได้รวมไว้ในตารางที่ 1 หรือมีการรายงานด้วยความถี่ที่สูงกว่าในการศึกษาการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน แสดงไว้ในตารางที่ 2 โดยใช้ความถี่ดังนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบบ่อย ($\geq 1/100$, $< 1/10$), พบไม่บ่อย ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่คาดว่าเกิดจากยา Osteogen (จากการประเมินของผู้วิจัย) ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบเพิ่มเติมหรือมีการรายงานด้วยความถี่ที่สูงกว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่แสดงในตารางที่ 1

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ

พบบ่อย : ความอยากอาหารลดลง

ความผิดปกติทางจิต

พบไม่บ่อย : วิตกกังวล

ความผิดปกติทางระบบประสาท

พบบ่อยมาก : ปวดศีรษะ

พบบ่อย : สั่น เข่าแข็ง

พบไม่บ่อย : ความรู้สึกที่ไวต่อการสัมผัสน้อยลง (hypoesthesia) การรับรสผิดปกติ (dysgeusia)

ความผิดปกติของตา

พบบ่อย : เยื่อตาอักเสบ ปวดตา ม่านตาอักเสบ

พบไม่บ่อย : มองเห็นภาพไม่ชัด

ความผิดปกติทางระบบกระเพาะอาหารและลำไส้

พบบ่อยมาก : คลื่นไส้

พบบ่อย : ปวดท้อง ปวดท้องด้านบน ท้องผูก

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง

พบบ่อย : เหนื่อออกเวลากลางคืน

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

พบบ่อยมาก : ปวดกล้ามเนื้อ

พบบ่อย : ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก กล้ามเนื้อเกร็ง ปวดที่กล้ามเนื้อและกระดูกหน้าอก ปวดขากรรไกรปวดคอ

พบไม่บ่อย : ปวดสีข้าง (Flank pain)

ความผิดปกติทั่วไปและสถานะของบริเวณที่ศึกษา

พบบ่อยมาก : ปวด หนาวสั่น

พบบ่อย: แขนขาบวม ปฏิกริยาจากการฉีด อาการเจ็บหน้าอกที่ไม่เกี่ยวกับหัวใจ

ลักษณะของปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่ถูกเลือก

- การทำงานของไตบกพร่อง

การรักษาด้วยยากลุ่มบิสฟอสโฟเนตชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ รวมทั้ง zoledronic acid พบว่าสัมพันธ์กับภาวะการทำงานของไตบกพร่อง มีอาการแสดงโดยหน้าที่ของไตเสื่อมลง (ได้แก่ ระดับครีเอตินินในซีรัมสูงขึ้น) และในนอ่ยรายเกิดไตวายเฉียบพลัน พบภาวะไตทำงานบกพร่องหลังจากได้รับยา zoledronic acid โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตอยู่ก่อนแล้ว หรือมีปัจจัยเสี่ยงเพิ่ม (เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งซึ่งได้รับเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตหรือยาขับปัสสาวะร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ขาดน้ำอย่างรุนแรง โดยผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาด 4 มิลลิกรัม ทุก 3 ถึง 4 สัปดาห์) แต่ก็สามารถพบได้ในผู้ป่วยบางราย หลังได้รับยาขนาดเดียว

จากการศึกษาหลัก HORIZON-PFT การเปลี่ยนแปลงของค่าการขจัดครีเอตินิน (ตรวจวัดทุกปีก่อนได้รับยา) และอุบัติการณ์ของไตวายและไตบกพร่อง ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในช่วงเวลา 3 ปี พบค่าครีเอตินินในซีรัมสูงขึ้นชั่วคราวภายในเวลา 10 วัน ในกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen 1.8% และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 0.8%

ในการศึกษา HORIZON-PFT ที่ขยายระยะเวลา 3 ปี 2.9% ของผู้ป่วยที่ยังคงได้รับยา Osteogen (คือได้รับยา Osteogen ทั้งหมด 6 ปี) กับ 0.65 % ของผู้ป่วยที่หยุดยา (เช่น ได้รับยา Osteogen นาน 3 ปีในการศึกษาหลัก หลังจากนั้นได้รับยาหลอกอีก 3 ปี ในการศึกษาที่ขยายระยะเวลา) มีการเพิ่มขึ้นชั่วคราวของ creatinine ในซีรัม อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากตอนเริ่มการรักษาในค่า creatinine ในซีรัมกับเวลา คือ <math>< 0.5</math> ไมโครโมล/ลิตร สำหรับทั้งสองกลุ่มการรักษา ในตอนสิ้นสุดการศึกษา (คือ +0.4 และ -0.26 ไมโครโมล/ลิตร สำหรับทั้งสองการรักษา ตามลำดับ)

จากการศึกษาเพื่อสนับสนุนข้อบ่งใช้ในการป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังกระดูกสะโพกหักในเพศชายและหญิง การรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย การรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าการขจัดครีเอตินิน (ตรวจวัดทุกปีก่อนได้รับยา) และอุบัติการณ์ของไตวายและไตบกพร่อง ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือยาอื่นที่ใช้เปรียบเทียบ

จากการศึกษาการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าการขจัดครีเอตินิน (ตรวจวัดทุกปีก่อนได้รับยา และตรวจหลังจากได้รับยาครั้งแรก 1 เดือน) และอุบัติการณ์ของไตวายและไตบกพร่อง ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

จากการศึกษาหลัก HORIZON-PFT ผู้ป่วยประมาณ 0.2% พบว่ามีระดับแคลเซียมในซีรัมลดลง (น้อยกว่า 1.87 มิลลิโมล/ลิตร) หลังจากได้รับยา Osteogen แต่ไม่พบอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ

ขอรับรองว่าเหมือนเอกสารกำกับยาของตำรับยาที่ใช้อ้างอิง เลขทะเบียนที่ 1C 22/61 (N) ยกเว้นชื่อการค้า

OK

ในการศึกษา HORIZON-PFT ที่ขยายระยะเวลาการศึกษา 0.4 % ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในระหว่างการศึกษาลึกและยา Osteogen ในระหว่างการศึกษาในส่วนที่ขยายระยะเวลามีการยืนยันการเกิดเหตุการณ์ของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (ดูหัวข้อ การศึกษาทางคลินิก) ไม่มีการยืนยันการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำในกลุ่มการรักษาอื่น ทุกกรณีไม่มีอาการแสดง ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือดูแล

จากการศึกษา HORIZON-RFT การรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย และการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันโคคอร์ติคอยด์ ไม่พบผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาฉุกเฉินจากการที่ระดับแคลเซียมในซีรัมต่ำกว่า 1.87 มิลลิโมล/ลิตร

จากการศึกษาการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน พบผู้ป่วย 1 คนที่ต้องเข้ารับการรักษาฉุกเฉินจากการที่ระดับแคลเซียมในซีรัมต่ำกว่า 1.87 มิลลิโมล/ลิตร

จากการศึกษาโรค Paget's disease พบอาการแสดงของภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำประมาณ 1 % ของผู้ป่วย โดยทั้งหมดหายเป็นปกติ

- ปฏิกิริยาเฉพาะที่

จากการศึกษา HORIZON-PFT มีรายงานเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่บริเวณที่หยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (0.7%) เช่น แดง บวม และ/หรือ ปวด หลังจากได้รับยา zoledronic acid

จากการศึกษา HORIZON-RFT อัตราการเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ไม่แตกต่างกัน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จากการศึกษาการรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย อัตราการเกิดเป็น 2.6% ในกลุ่มที่ได้รับยา zoledronic acid และ 1.4% ในกลุ่มที่ได้รับยา alendronate

จากการศึกษาการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันโคคอร์ติคอยด์ ไม่พบปฏิกิริยาเฉพาะที่

จากการศึกษาการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน อัตราการเกิดเป็น 1.1% ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Osteogen เทียบกับ 2.0% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

- การตายของกระดูกขากรรไกร (Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

มีรายงานพบการตายของกระดูกขากรรไกร ส่วนใหญ่ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันฟอสโฟเนต รวมทั้งยา zoledronic acid (พบไม่บ่อย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการของการติดเชื้อเฉพาะที่ ซึ่งรวมถึงกระดูกติดเชื้อ (osteomyelitis) และรายงานส่วนใหญ่ที่พบเกิดในผู้ป่วยมะเร็งหลังถอนฟัน หรือผ่าตัดฟันอื่นๆ ปัจจัยเสี่ยงของการตายของกระดูกขากรรไกร ได้แก่ โรคมะเร็ง การได้รับยาอื่นร่วมด้วย (เช่น เคมีบำบัด ยาต้านการอักเสบเส้นเลือดฝอย รังสีรักษา ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์) และสถานะของโรคที่เป็นอยู่ร่วมด้วย (เช่น โลหิตจาง การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การติดเชื้อ มีโรคฟันอยู่ก่อนแล้ว) ถึงแม้ว่าสาเหตุความสัมพันธ์ยังระบุชัดเจนไม่ได้ ควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัดทางทันตกรรม เนื่องจากอาจทำให้หายเป็นปกติได้ช้าลง (ดูหัวข้อ คำเตือนและข้อควรระวัง)

ในการศึกษาหลัก HORIZON-PFT ในผู้ป่วย 7,736 ราย ที่ตั้งใจเข้ารับการรักษา มีรายงานของภาวะการตายของกระดูกขากรรไกร (ONJ) 1 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Osteogen และ 1 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยทั้งสองรายหายเป็นปกติหลังจากได้รับการรักษา

ในการศึกษา HORIZON-PFT ที่เป็นการขยายระยะเวลา ในผู้ป่วย 2,456 ที่ตั้งใจเข้ารับการรักษา มี 2 กรณีที่มีการขึ้นชั้นภาวะการตายของกระดูกขากรรไกร (ONJ) หนึ่งรายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Osteogen ในระหว่างการศึกษาค้นคว้าและการศึกษาที่ขยายระยะเวลา (คือได้รับยา Osteogen ทั้งหมด 6 ปี) และหนึ่งรายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษาค้นคว้าและยา Osteogen ในการศึกษาที่ขยายระยะเวลา (คือ ได้รับยา Osteogen 3 ปี) ผู้ป่วยทั้ง 2 รายมีประวัติของสุขภาพฟันที่ไม่ดีและทั้งสองรายสามารถกลับมาเป็นปกติได้โดยสมบูรณ์

จากการศึกษา HORIZON-RFT การรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย การรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนจากการใช้ยาในกลุ่มกลูโคคอร์ติคอยด์ และการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน ไม่พบรายงานของภาวะการตายของกระดูกขากรรไกร

หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติ

ในการศึกษาหนึ่งนาน 3 ปี ในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน (การศึกษา Horizon PFT) อุบัติการณ์โดยรวมของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติทั้งหมดคือ 2.5% (96 รายจาก 3,862 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen กับ 1.9% (75 รายจาก 3,852 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อัตราของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติขั้นรุนแรงคือ 1.3% (51 รายจาก 3,862 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Osteogen เปรียบเทียบกับ 0.6% (22 รายใน 3,852 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก กลไกเบื้องหลังของอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติยังไม่เป็นที่ทราบ ความไม่สมดุลที่สังเกตพบในการศึกษานี้ไม่พบในการศึกษาทางคลินิกอื่นที่ศึกษาร่วมกับการใช้ยา zoledronic acid

ในการศึกษา HORIZON-PFT ที่เป็นการขยายระยะเวลา อุบัติการณ์ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติคือ 3.4% (21 รายจาก 613 ราย) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Osteogen ทั้งในการศึกษาค้นคว้าและการศึกษาที่ขยายระยะเวลา (คือได้รับยา Osteogen ทั้งหมด 6 ปี) เทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen ในการศึกษาค้นคว้า (คือได้รับยา Osteogen 3 ปี) และได้รับยาหลอกในระยะเวลาที่ยาวนาน ซึ่งพบอุบัติการณ์ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติคือ 2.1% (13 รายจาก 616 ราย) อัตราของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ หัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดปกติขั้นรุนแรงคือ 2% (12 รายจาก 613 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Osteogen 6 ปี เปรียบเทียบกับ 1.1% (7 รายของ 616 ราย) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Osteogen 3 ปี หลังจากนั้นได้รับยาหลอก 3 ปี ความไม่สมดุลเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

อาการไม่พึงประสงค์จากรายงานหลังย่าวางจำหน่าย

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้ได้จาก spontaneous reports ของยา Osteogen หลังย่าวางจำหน่ายและจากวารสารตีพิมพ์ เนื่องจากอาการเหล่านี้เป็นรายงานจากกลุ่มประชากรที่มีขนาดไม่แน่นอน

จึงไม่อาจประมาณความถี่ได้ และถูกจัดอยู่ในกลุ่ม “ไม่ทราบความถี่” ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จัดเรียงตามระบบ MedDRA system organ class ในแต่ละกลุ่มอวัยวะจัดเรียงอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงจากมากไปน้อย

ความผิดปกติของตา: เยื่อตาขาวอักเสบ การอักเสบของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบๆตา

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน: ปฏิกริยาภูมิไวเกิน รวมถึงปฏิกริยาแพ้แบบรุนแรง (anaphylactic reaction /shock) บวม หลอดลมหดเกร็ง ผื่นลมพิษ

ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ: ภาวะการขาดน้ำมีสาเหตุมาจากอาการแสดงหลังให้ยา เช่น มีไข้ อาเจียน และท้องเดิน ความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง

ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: การตายของกระดูกขากรรไกร (คูหัวข้อ คำเดือนและข้อควรระวัง)

ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ: ไตวายที่ต้องการการทำไตอะไลซิส หรือเป็นผลให้เสียชีวิต* ไตบกพร่อง (คูหัวข้อ คำเดือนและข้อควรระวัง)

โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีโรคไตอยู่ก่อนแล้วหรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตหรือยาขับปัสสาวะร่วมด้วย หรือผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำหลังจากที่ได้รับยา

ปฏิกริยาระหว่างยา

ไม่มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาเฉพาะของยา zoledronic acid จากการศึกษาในหลอดทดลอง ยา zoledronic acid ไม่ถูกเมตาบอลิซึมในระบบ และไม่มีผลต่อเอนไซม์ไซโตโครม P450 (คูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก หัวข้อย่อย คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ยา zoledronic acid จับกับโปรตีนในพลาสมาต่ำ (ประมาณ 23 ถึง 40% จับกับโปรตีน) ดังนั้นจึงไม่มีผลกระทบจากปฏิกริยาระหว่างยาจากการแทนที่ของยาที่จับกับโปรตีนสูง ยา zoledronic acid ถูกขจัดออกทางไต

ยาที่มีผลต่อการทำงานของไต

ระมัดระวังการให้ Osteogen ร่วมกับยาที่มีผลต่อการทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญ (เช่น อะมิโนกลัยโคไซด์ หรือยาขับปัสสาวะที่อาจทำให้เกิดการขาดน้ำ)

ยาที่ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง อาจทำให้ยาที่ได้รับร่วมกันซึ่งส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต เข้าสู่ร่างกายเพิ่มขึ้น

สตรีวัยเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์ สตรีที่เลี้ยงลูกด้วยนมตนเอง และภาวะเจริญพันธุ์

สตรีวัยเจริญพันธุ์

สตรีวัยเจริญพันธุ์ควรได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในขณะที่ได้รับยา Osteogen มีความเสี่ยงในทางทฤษฎีของการเกิดอันตรายถึงชีวิตต่อทารก (เช่น ความผิดปกติของโครงกระดูกและความ

ผิดปกติอื่นๆ) ถ้าสตรีตั้งครรภ์ในระหว่างการได้รับการรักษาด้วยยา bisphosphonate ผลกระทบของตัวแปรต่างๆ เช่น เวลาระหว่างการหยุดการรักษาด้วยยา bisphosphonate จนถึงการตั้งครรภ์ การใช้ยา bisphosphonate ที่เฉพาะ และวิธีการให้ยาต่อความเสี่ยงนี้ ยังไม่มีการศึกษา (ดูหัวข้อย่อต่อมา สตรีตั้งครรภ์ และหัวข้อ ข้อห้ามใช้ และหัวข้อ ข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก)

สตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ Osteogen ในระหว่างการตั้งครรภ์ (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้) ไม่มีการศึกษาการให้ยา zoledronic

acid ในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในหนูแรทพบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ ข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก) ไม่ทราบความเสี่ยงต่อมนุษย์

สตรีที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง

ห้ามใช้ Osteogen ในสตรีที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง (ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้)

ภาวะเจริญพันธุ์

ภาวะเจริญพันธุ์ลดลงในหนูแรทที่ได้รับยา zoledronic acid โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.1 มก./กก./วัน ไม่มีข้อมูลในมนุษย์

การได้รับยาเกินขนาด

ยังมีข้อมูลทางคลินิกจากการได้รับยา Osteogen เกินขนาดที่จำกัด ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงกว่าที่แนะนำควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาดจนทำให้มีภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และมีอาการแสดงทางคลินิกชัดเจน อาจให้แคลเซียมเสริมโดยการรับประทาน และ/หรือ แคลเซียม กลูโคเนต หยดเข้าหลอดเลือดดำ

เภสัชวิทยาคลินิก

กลุ่มการรักษาทางเภสัชกรรม, ATC code:

กลุ่มการรักษาทางเภสัชกรรม, ยากลุ่ม Biphosphonate

ATC code: M05 BA08

กลไกการออกฤทธิ์ (MOA)

ยา zoledronic acid เป็นยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตที่มีในโตรเจนเป็นส่วนประกอบ และออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อกระดูก เป็นยาที่ยับยั้งการสลายกระดูกของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast-mediated bone resorption)

ความเจาะจงของยาบิสฟอสโฟเนตในการเลือกจับกับกระดูก ขึ้นกับความสามารถในการจับกับเนื้อกระดูก ยา zoledronic acid ที่ให้ทางหลอดเลือดดำกระจายตัวอย่างรวดเร็วที่กระดูก และอยู่ที่บริเวณที่มีการสลายของกระดูก ซึ่งเหมือนบิสฟอสโฟเนตตัวอื่นๆ กลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลใน osteoclast คือ

ขอรับรองว่าเหมือนเอกสารกำกับยาของตำรับยาที่ใช้อ้างอิง เลขทะเบียนที่ 1C 22/61 (N) ยกเว้นชื่อการค้า

OK

ออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์สังเคราะห์ฟาร์เนซิล ไพโรฟอสเฟต รวมถึงขบวนการอื่นๆ การที่ยา zoledronic acid มีระยะเวลาออกฤทธิ์ที่นาน เนื่องจากยาี้มีความสามารถในการจับที่สูงสุดต่อ active site ของเอนไซม์ farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase และความสามารถในการจับที่แข็งแรงต่อแร่ธาตุในกระดูก

เภสัชพลศาสตร์ (PD)

- โรคกระดูกพรุน

ยา Osteogen สามารถลดอัตราการสลายของกระดูกได้อย่างรวดเร็วจากอัตราที่สูงในภาวะหลังหมด

ประจำเดือน โดยตัวชี้วัดการสลายของกระดูกที่จุดต่ำสุดจะพบได้ที่ระยะเวลา 7 วัน และสำหรับตัวชี้วัดการสร้างของกระดูกสังเกตผลได้ที่ระยะ 12 สัปดาห์ โดยค่าชี้วัดของกระดูก (bone markers) ยังคงรักษาระดับไว้ใกล้เคียงกับช่วงก่อนหมดประจำเดือน เมื่อได้รับยาซ้ำในปีถัดมาพบว่าไม่มีผลทำให้ตัวชี้วัดการสลายของกระดูกลดลงต่อไปอีก

ในการศึกษาเป็นระยะเวลานานในสัตว์ทดลอง พบว่า ยา zoledronic acid ยับยั้งการสลายของกระดูก โดยปราศจากผลกระทบต่อการสร้างกระดูก การสะสมแร่ธาตุในกระดูก หรือคุณสมบัติในการทำงานของกระดูก จากข้อมูลการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพในระยะยาวของเซลล์ในหนูและลิง แสดงการตอบสนองของกระดูกต่อยาต้านการสลายของกระดูก โดยฤทธิ์การสลายกระดูกลดลงเมื่อนาขยาลดลง และความถี่ของการออกฤทธิ์ในบริเวณที่มีการสร้างและการสลายของกระดูกใหม่ทั้งในคานเนื้อเยื่อต่อ และกระดูก Haversian การสร้างและการสลายของกระดูกยังคงดำเนินต่อไปในกระดูกของสัตว์ทดลองที่ให้ยา zoledronic acid ในขนาดที่ให้ผลในการรักษา ไม่พบหลักฐานความผิดปกติของการสะสมเกลือแร่ ไม่พบการสะสมของเนื้อเยื่อกระดูกที่มีโครงสร้างผิดปกติ และไม่พบกระดูกเชื่อมติดกัน

เภสัชจลนศาสตร์ (PK)

ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูกจำนวน 64 รายที่ได้รับยา zoledronic acid ครั้งเดียว และหลายครั้ง ในขนาด 2, 4, 8 และ 16 มิลลิกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 5 และ 15 นาที พบว่าผลทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่ได้ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ ยังไม่มีข้อมูลทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนและโรค Paget's ของกระดูก

หลังจากเริ่มหยดยา zoledronic acid เข้าหลอดเลือดดำ ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว จนถึงระดับสูงสุดเมื่อสิ้นสุดการหยดยา หลังจากนั้น 4 ชั่วโมง ระดับยาจะลดลงอย่างรวดเร็ว จนถึง <10% ของระดับสูงสุด และลดลงเหลือ < 1% ของระดับสูงสุด หลังจาก 24 ชั่วโมง และจะมีระดับยาค่ำมากไม่เกิน 0.1% ของระดับสูงสุด

การกำจัดยา zoledronic acid ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ผ่านขบวนการที่มี 3 ช่วงคือ ช่วงที่หายไปจากระบบหมุนเวียนโลหิตอย่างรวดเร็วโดยมี ค่าครึ่งชีวิตแอลฟา ($t_{1/2\alpha}$) เท่ากับ 0.24 และค่าครึ่งชีวิตเบต้า ($t_{1/2\beta}$) เท่ากับ 1.87 ชั่วโมง แล้วตามด้วยช่วงการกำจัดยาขั้นสุดท้ายซึ่งจะใช้เวลานาน โดยมีค่าครึ่งชีวิตแกมมา ($t_{1/2\gamma}$) เท่ากับ 146 ชั่วโมง ไม่มีการสะสมของยาในพลาสมาหลังจากที่ได้รับยาทุกๆ 28 วัน ใน

ระยะการจัดการกับยาช่วงต้น (แอลฟาและเบต้า คั่งค่าครึ่งชีวิตช่วงต้น) แสดงให้เห็นถึงการนำยาเข้าสู่กระดูกอย่างรวดเร็ว และการขับออกโดยผ่านทางไต

ยา zoledronic acid ไม่ถูกเมตาบอลิซึม และถูกกำจัดทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลง ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก พบว่าร้อยละ 39±16 ของขนาดยาที่ได้รับจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ส่วนยาที่เหลือส่วนใหญ่ยังคงจับกับเนื้อเยื่อของกระดูก ตัวยาจะถูกปลดปล่อยจากเนื้อเยื่อกระดูกอย่างช้าๆ เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตและถูกกำจัดโดยไต การขจัดยาของร่างกายทั้งหมดมีค่าเท่ากับ 5.04±2.5 ลิตร/ชั่วโมง ทั้งนี้ไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ให้และไม่มีผลกระทบจากเพศ อายุ เชื้อชาติ และน้ำหนักตัว ความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย และในตัวผู้ป่วยเองในการกำจัดยา zoledronic acid เท่ากับ 36% และ 34% ตามลำดับ การเพิ่มระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำจาก 5 นาที เป็น 15 นาที ทำให้ความเข้มข้นของยา zoledronic acid ในช่วงท้ายของการหยดยาลดลง 30% แต่ไม่มีผลต่อพื้นที่ใต้เส้นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลา

ปฏิกริยาระหว่างยา

ไม่มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างยา เนื่องจากยา zoledronic acid ไม่ถูกเมตาบอลิซึมในมนุษย์ และสารดังกล่าวมีผลน้อย หรือไม่มีผลโดยตรง และ/หรือ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ P450 อย่างถาวร ยา zoledronic acid ไม่ทำให้การกำจัดเมตาบอลิซึมซึ่งถูกเมตาบอลิซึมโดยระบบเอนไซม์ไซโตโครม P450 ลดลง ยา zoledronic acid จับกับโปรตีนในพลาสมาต่ำ (ประมาณ 23 ถึง 40% จับกับโปรตีน) และไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา ดังนั้นจึงไม่มีผลกระทบจากปฏิกริยาระหว่างยาจากการแทนที่ของยาที่จับกับโปรตีนสูง

กลุ่มประชากรเฉพาะ (คู่มือข้อ ขนาดยาและการบริหารยา)

ไตบกพร่อง

จากการศึกษาในผู้ป่วย 64 ราย พบว่าการขจัดยา zoledronic acid ทางไตมีความสัมพันธ์กับการขจัดของเสีย ครีอะตินิน การขจัดยาทางไตเป็น 75±33% ของการขจัดครีอะตินินซึ่งมีค่าเฉลี่ยเป็น 84±29 มิลลิลิตรต่อนาที (อยู่ในช่วง 22 ถึง 143 มิลลิลิตรต่อนาที) พบบางรายมี AUC_(0-24hr) เพิ่มขึ้นประมาณ 30% ถึง 40% ในผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่บกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่ปกติ และไม่มีการสะสมของยาเมื่อให้ยาหลายครั้งติดต่อกัน โดยไม่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่ของไต ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำหน้าที่บกพร่องน้อย (การขจัดครีอะตินิน = 50 ถึง 80 มิลลิลิตรต่อนาที) และปานกลาง (การขจัดครีอะตินิน = 30 ถึง 50 มิลลิลิตรต่อนาที) ห้ามใช้ Osteogen ในผู้ป่วยไตทำงานบกพร่องรุนแรง (ค่าการขจัดครีอะตินิน < 35 มิลลิลิตร/นาที) เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของไตวายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (คู่มือข้อ ข้อห้ามใช้) ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดครีอะตินิน ≥ 35 มิลลิลิตรต่อนาที

การศึกษาทางคลินิก

ผลการศึกษาทางคลินิกในการรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

ขอรับรองว่าเหมือนเอกสารกำกับยาของตำรับยาที่ใช้อ้างอิง เลขทะเบียนที่ 1C 22/61 (N) ยกเว้นชื่อการค้า

OK

การศึกษาหลัก (HORIZON-PFT): เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ายา Osteogen ลดความเสี่ยงของการหักใหม่ หักเพิ่มของกระดูกสันหลังอย่างน้อย 1 ครั้งหรือมากกว่า อย่างมีนัยสำคัญ ที่ 1 ปี (58%) 2 ปี (68%) และ 3 ปี (67%) (ค่า $p < 0.0001$) ยา Osteogen ยังลดความเสี่ยงของการหักใหม่ของกระดูกสันหลังระดับปานกลางหรือรุนแรงอย่างน้อย 1 ครั้ง อย่างมีนัยสำคัญที่ 1 ปี (60%) 2 ปี (71%) และ 3 ปี (70%) (ค่า $p < 0.0001$) การรักษาด้วยยา Osteogen ยังลดความเสี่ยงของกระดูกสะโพกหักได้ 40% ในช่วงเวลา 3 ปี ($p = 0.003$) นอกจากนี้การรักษาด้วยยา Osteogen ยังมีผลดีต่อการหักของกระดูกทางคลินิกโดยรวม ความหนาแน่นของแร่ธาตุกระดูก จุลกายวิภาคของเนื้อเยื่อกระดูก ตัวชี้วัดการสลายของกระดูก ความสูง และสภาวะทุพพลภาพ

การศึกษาที่ขยายระยะเวลา:

การศึกษาที่ขยายระยะเวลา 3 ปีในผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยการหยดยา Osteogen เข้าเส้นเลือดดำ จำนวน 3 ครั้ง ถูกสุ่มให้รับยาหลอกหรือยา Osteogen (โดยมีการหยดยา Osteogen เพิ่มขึ้นจากแผนการให้ยาปกติอีก 3 ครั้ง โดยให้ยาปีละ 1 ครั้ง) พบว่าลดความเสี่ยงของกระดูกสันหลังหักใหม่อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (กระดูกสันหลังหักใหม่เกิดขึ้น 3.0% ในกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen เปรียบเทียบกับ 6.2% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) และกระดูกสันหลังหักใหม่หรือแย่งเกิดขึ้น 3.4% ในกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen เปรียบเทียบกับ 7.0% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < 0.05$)

ผลการศึกษาทางคลินิกในการป้องกันกระดูกหักซ้ำภายหลังกระดูกสะโพกหัก

การรักษาในผู้ป่วยชายและหญิง ที่เพิ่งมีกระดูกสะโพกหัก (low-trauma) ด้วยยา Osteogen พบว่าลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักได้อย่างมีนัยสำคัญคือร้อยละ 35 ลดความเสี่ยงของกระดูกสันหลังหักร้อยละ 46 และลดความเสี่ยงของการหักของกระดูกอื่นที่ไม่ใช่กระดูกสันหลังร้อยละ 27 นอกจากนี้ยังพบการลดความเสี่ยงของกระดูกสะโพกหักซ้ำได้ร้อยละ 30 ยา Osteogen เพิ่ม BMD ของกระดูกสะโพกและ femoral neck อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก (ในช่วงเวลา 12, 24 และ 36 เดือน)

ผลการศึกษาทางคลินิกสำหรับการรักษาโรคกระดูกพรุนในเพศชาย

จากการศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับยาอื่น พบว่า ณ เดือนที่ 12 ยา Osteogen ที่ให้ปีละครั้งมี % การเปลี่ยนแปลงของค่า BMD ที่กระดูก lumbar spine คล้ายคลึงกับการให้ยา alendronate ที่ให้รับประทาน สัปดาห์ละครั้ง และ ณ เดือนที่ 24 ให้ผลไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับค่าตั้งต้น ส่วนการศึกษาที่สองเป็นการศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ายา Osteogen ลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่อย่างมีนัยสำคัญคือ 63% และให้ผลที่เหนือกว่ายาหลอกในการเพิ่มหรือคงระดับค่า BMD ของ lumbar spine, total hip และ femoral neck เป็นเวลากว่า 24 เดือน ($p < 0.05$ ทั้งหมด)

ผลการศึกษาทางคลินิกในการรักษาและป้องกันโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

ในการศึกษาแบบสุ่ม เปรียบเทียบกับยาอื่น ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Osteogen พบค่า BMD ที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญที่ทุกๆ ตำแหน่งได้แก่

กระดูก lumbar spine, femoral neck, สะโพกทั้งหมด, ปุ่มกระดูกโคนขา (trochanter) และแขน ที่ 12 เดือน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา risedronate 5 มิลลิกรัมต่อวัน (ทั้งหมด $p < 0.03$)

ผลการศึกษาทางคลินิกในการป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

ในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลทั้ง 2 ฝ่าย เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน ยา Osteogen เพิ่ม BMD ที่ lumbar spine อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกที่ 24 เดือน การให้ยา Osteogen ปีละครั้ง เป็นเวลา 2 ปี หรือให้แบบครั้งเดียว ต่างให้ผลเพิ่ม BMD ของกระดูกสะโพกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอกที่ 24 เดือน (ทั้งหมด $p < 0.0001$)

โรคกระดูก Paget's disease

ในการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ทำโดยเปรียบเทียบแบบสุ่ม มีการควบคุมเป็นอย่างดีในผู้ป่วย Paget's disease พบว่ายา Osteogen มีผลการตอบสนองที่สูงกว่าและเร็วกว่ายา risedronate อย่างมากเมื่อพิจารณาจากค่า alkaline phosphatase ในซีรัม นอกจากนี้ค่าชีวเคมีของการสร้างและการทำลายกระดูกบ่งชี้ว่า ในกลุ่มที่ได้รับยา Osteogen มีการเปลี่ยนแปลงของกระดูกกลับมาเป็นปกติมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา risedronate

ข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก (Non-clinical safety data)

การศึกษาความเป็นพิษ

การให้ยา zoledronic acid ในขนาดสูงถึง 0.02 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังแก่หนู (rat) และฉีดเข้าหลอดเลือดดำแก่สุนัข ทุกวันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าสามารถทนต่อยาได้ดี เมื่อให้ยาในขนาด 0.001 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังแก่หนู (rat) และขนาด 0.005 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแก่สุนัขทุก 2-3 วัน เป็นเวลานานถึง 52 สัปดาห์ พบว่าสามารถทนต่อยาได้ดีเช่นเดียวกัน

ไตเป็นอวัยวะเป้าหมายสำหรับความเป็นพิษในการศึกษาทางหลอดเลือดดำด้วยยา zoledronic acid ในการศึกษาโดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ พบการทนต่อยาของไตในหนูแรทในขนาดยา 0.6 มก./กก. และในสุนัขในขนาดยา 0.5 มก./กก. แต่ช่วงห่างของการให้ยาแตกต่างกัน

อาการที่พบบ่อยในการศึกษาการให้ยาซ้ำหลายครั้ง คือ การเพิ่มขึ้นของ primary spongiosa ในส่วน metaphyses ของกระดูก long bones ในสัตว์ที่กำลังเจริญเติบโต ที่ขนาดยาเกือบทุกขนาด ซึ่งบ่งชี้ถึงการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการยับยั้งการสลายตัวของกระดูก

ความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์

ได้มีการศึกษาการก่อการวิรูปต่อตัวอ่อนในครรภ์ในสัตว์ 2 สายพันธุ์ โดยฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ยา zoledronic acid อาจทำให้เกิดความผิดปกติในการพัฒนาโครงสร้างอวัยวะของตัวอ่อนในครรภ์ของหนูแรท (rat) ในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยทำให้เกิดผลต่ออวัยวะภายนอกและภายใน และการสร้างของกระดูกที่ผิดปกติ พบการตกกลูกลำบาก (dystocia) จากการศึกษาในหนูแรท (rat) ที่ขนาดยาต่ำสุด (0.01 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)

การศึกษาในกระต่ายไม่พบการก่อทากรูปต่อตัวอ่อนในครรภ์และความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์ แต่พบว่ามีความเป็นพิษต่อตัวแม่ เมื่อให้ยาในขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผลอันไม่พึงประสงค์ต่อตัวแม่มีความสัมพันธ์ และอาจมีสาเหตุมาจากภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยยา

การกลายพันธุ์

ในการทดสอบการกลายพันธุ์ใน *in vitro* และ *in vivo* ยา zoledronic acid ไม่ได้เป็นสารที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์

การก่อมะเร็ง

ในการศึกษาการก่อมะเร็งในสัตว์กักเพาะให้ยาโดยการรับประทานยา zoledronic acid ไม่เป็นสารก่อมะเร็ง

ความไม่เข้ากันของยา

ต้องไม่นำสารละลายสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำของ Osteogen ไปผสมกับสารละลายที่มีแคลเซียม หรือที่มีประจุบวก 2 ตัว (divalent cation) อื่นๆ

การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

ขวดที่ยังไม่ได้เปิด : โปรรคดูที่ฉลากกล่อง

หลังจากเปิดใช้แล้ว สารละลายมีความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพเป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชม. ที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส

จากมุมมองทางจุลชีววิทยา ควรใช้ยาในทันที ถ้าไม่ได้ใช้ยาในทันที ระยะเวลาในการเก็บยาที่อยู่ในระหว่างการใช้และสถานะที่เก็บยาก่อนการใช้เป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้ยา และโดยปกติไม่ควรนานเกิน 24 ชม. ที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส

ไม่ใช่ Osteogen หลังจากวันหมดอายุ โดยดูได้จาก “EXP” ที่กล่องบรรจุภัณฑ์

ต้องเก็บยา Osteogen ให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก

ข้อแนะนำสำหรับการใช้และการเตรียมยา

ต้องไม่ผสมยา Osteogen กับยาอื่น หรือให้ทางหลอดเลือดดำพร้อมกับยาอื่นและต้องให้ยา Osteogen แยกทางสายน้ำเกลือในอัตราคงที่ หากแช่ยาในตู้เย็น ต้องให้ยามีอุณหภูมิถึงอุณหภูมิห้องก่อนใช้ยา ในการเตรียมการหยดยาต้องปฏิบัติตามเทคนิคปราศจากเชื้อ

สำหรับใช้ครั้งเดียวเท่านั้น หากมียาเหลือให้ทิ้งไป

ควรใช้สารละลายที่ใส ปราศจากอนุภาคใดๆ และไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสี

OK

ผู้ผลิต คู่มือที่ถ่วง

ผู้นำเข้า บริษัท อัลโวจีน(ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร: กุมภาพันธ์ 2565