https://trungtamthuoc.com/

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AZADINE

THUỐC ĐỘC

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ

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

---

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ chứa:

Thành phần hoạt chất:

Azacitidin.....100 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, nước cất pha tiêm, khí nitơ.

DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô pha tiêm.

Mô tả sản phẩm:

Bột hoặc khối bột đông khô màu trắng trong lọ thuỷ tinh trong suốt.

CHỈ ĐỊNH

Azacitidin được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân người lớn không thích hợp với liệu pháp cấy ghép tế bào gốc tạo máu trong những trường hợp sau:

- Mắc hội chứng rối loạn sản tủy (MDS) mức độ nguy cơ trung bình – 2 và cao theo Hệ thống Chấm điểm Tiên lượng Quốc tế (IPSS).
- Bệnh bạch cầu dòng tủy đơn nhân mạn tính (CMML) với tỉ lệ tế bào blast tủy xương từ 10 – 29% và không có rối loạn tăng sinh tủy.
- Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) với 20 – 30 % tế bào blast tủy xương và loạn sản đa dòng, theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).
- AML với > 30% tế bào blast tủy xương theo phân loại của WHO.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Việc điều trị bằng azacitidin nên được bắt đầu và theo dõi dưới sự giám sát của bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các tác nhân hóa trị liệu. Bệnh nhân nên được dùng thuốc chống nôn trước khi điều trị để hạn chế tình trạng buồn nôn và nôn.

https://trungtamthuoc.com/

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo cho chu kỳ điều trị đầu tiên, đối với tất cả các bệnh nhân không phân biệt kết quả xét nghiệm huyết học ban đầu, là 75 mg/m^2 diện tích bề mặt cơ thể, tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch, hàng ngày trong 7 ngày, sau đó nghỉ 21 ngày (Chu kỳ điều trị 28 ngày).

Bệnh nhân nên được điều trị với tối thiểu 6 chu kỳ. Việc điều trị nên được duy trì miễn là bệnh nhân tiếp tục nhận được lợi ích từ việc điều trị hoặc đến khi bệnh tiến triển.

Bệnh nhân cần được theo dõi đáp ứng/độc tính về huyết học và độc tính trên thận (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*); có thể cần phải trì hoãn việc bắt đầu chu kỳ tiếp theo hoặc giảm liều như mô tả dưới đây.

Không nên sử dụng azacitidin đường tiêm để thay thế cho azacitidin đường uống. Do có sự khác biệt về mức độ tiếp xúc nên liều lượng và lịch trình dùng thuốc khuyến cáo của azacitidin đường uống khác với azacitidin đường tiêm. Cán bộ y tế được khuyến cáo nên xác minh tên thuốc, liều lượng và đường dùng.

Xét nghiệm

Xét nghiệm chức năng gan, creatinin huyết thanh và bicarbonat huyết thanh nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi chu kỳ điều trị. Công thức máu toàn phần nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và khi cần thiết để theo dõi đáp ứng và độc tính, nhưng tối thiểu là trước mỗi chu kỳ điều trị.

Điều chỉnh liều do độc tính về huyết học

Độc tính về huyết học được định nghĩa là số lượng thấp nhất đạt được (điểm thấp nhất) trong một chu kỳ nhất định nếu tiểu cầu ≤ 50,0 x 10^9/L và/hoặc số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) ≤ 1 x 10^9/L.

Phục hồi được định nghĩa là sự gia tăng của (các) dòng tế bào trong đó độc tính về huyết học được quan sát thấy ít nhất một nửa so với sự khác biệt tuyệt đối giữa điểm thấp nhất và số lượng ban đầu cộng với số lượng điểm thấp nhất (tức là số lượng tế bào máu khi phục hồi ≥ số lượng điểm thấp nhất + (0,5 x [số lượng ban đầu – số lượng điểm thấp nhất[]).

Bệnh nhân không có số lượng tế bào máu ban đầu giảm (tức là bạch cầu (WBC) ≥ 3,0 x 10^9/L và ANC ≥ 1,5 x 10^9/L và tiểu cầu ≥ 75,0 x 10^9/L) trước lần điều trị đầu tiên

Nếu quan sát thấy độc tính về huyết học sau khi điều trị bằng azacitidin, chu kỳ điều trị tiếp theo nên được hoãn lại cho đến khi số lượng tiểu cầu và ANC phục hồi. Nếu phục hồi trong vòng 14 ngày, không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, nếu không phục hồi trong vòng 14 ngày, nên giảm liều theo bảng sau. Sau khi điều chỉnh liều, thời gian chu kỳ nên trở lại 28 ngày.

Số lượng điểm thấp nhất trong chu kỳ		Liều dùng trong chu kỳ tiếp theo, nếu không đạt được sự phục hồi* trong vòng 14 ngày (%)
ANC (x 10^9/L)	Tiểu cầu (x 10^9/L)	
≤ 1,0	≤ 50,0	50%
> 1,0	> 50,0	100%

* Sự phục hồi = số lượng ≥ số lượng điểm thấp nhất + (0,5 x [số lượng ban đầu – số lượng điểm thấp nhất])

Bệnh nhân có số lượng tế bào máu ban đầu giảm (tức là WBC < 3,0 x 10^9/L hoặc ANC < 1,5 x 10^9/L hoặc tiểu cầu < 75,0 x 10^9/L) trước lần điều trị đầu tiên

https://trungtamthuoc.com/

Sau khi điều trị bằng azacitidin, nếu sự giảm WBC hoặc ANC hoặc tiểu cầu so với trước khi điều trị là ≤ 50% hoặc lớn hơn 50% nhưng có sự cải thiện về bất kỳ sự biệt hóa dòng tế bào nào, thì không nên trì hoãn chu kỳ tiếp theo và không cần điều chỉnh liều.

Nếu sự giảm WBC hoặc ANC hoặc tiểu cầu so với trước khi điều trị lớn hơn 50%, mà không có sự cải thiện về sự biệt hóa dòng tế bào, thì nên trì hoãn chu kỳ tiếp theo của liệu pháp azacitidin cho đến khi số lượng tiểu cầu và ANC phục hồi. Nếu phục hồi trong vòng 14 ngày, thì không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, nếu không phục hồi trong vòng 14 ngày, thì cần xác định mật độ tế bào tủy xương (bone marrow cellularity). Nếu mật độ tế bào tủy xương > 50%, thì không cần điều chỉnh liều. Nếu mật độ tế bào tủy xương ≤ 50%, thì nên trì hoãn điều trị và giảm liều theo bảng sau:

Số lượng tế bào tủy xương	Liều dùng trong chu kỳ tiếp theo, nếu không đạt được sự phục hồi trong vòng 14 ngày (%)	
	Sự phục hồi * ≤ 21 ngày	Sự phục hồi * > 21 ngày
15 – 50%	100%	50%
< 15%	100%	33%

* Sự phục hồi = số lượng ≥ số lượng điểm thấp nhất + (0,5 x [số lượng ban đầu – số lượng điểm thấp nhất])

Sau khi điều chỉnh liều, thời gian chu kỳ nên trở lại 28 ngày.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không có khuyến cáo điều chỉnh liều cụ thể cho người cao tuổi. Vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, nên việc theo dõi chức năng thận có thể hữu ích.

Bệnh nhân suy thận

Azacitidin có thể được dùng cho bệnh nhân suy thận mà không cần điều chỉnh liều ban đầu (xem mục *Đặc tính dược động học*). Nếu xảy ra tình trạng giảm không rõ nguyên nhân nồng độ bicarbonat huyết thanh xuống dưới 20 mmol/L, liều nên được giảm 50% trong chu kỳ tiếp theo. Nếu xảy ra tình trạng tăng không rõ nguyên nhân creatinin huyết thanh hoặc nitơ urê máu (BUN) lên ≥ 2 lần so với giá trị ban đầu và cao hơn giới hạn trên của mức bình thường (ULN), chu kỳ tiếp theo nên được hoãn lại cho đến khi các giá trị trở lại bình thường hoặc giá trị ban đầu và liều nên được giảm 50% trong chu kỳ điều trị tiếp theo (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bệnh nhân suy gan

Chưa có nghiên cứu chính thức nào được tiến hành ở bệnh nhân suy gan (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Bệnh nhân suy gan nặng cần được theo dõi cẩn thận các tác dụng phụ. Không có khuyến cáo điều chỉnh cụ thể cho liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan trước khi bắt đầu điều trị; việc điều chỉnh liều tiếp theo phải dựa trên các giá trị xét nghiệm huyết học. Azacitidin chống chỉ định ở bệnh nhân có khối u gan ác tính tiến triển (xem mục *Chống chỉ định* và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của azacitidin ở trẻ em từ 0-17 tuổi vẫn chưa được xác định. Dữ liệu hiện có được mô tả trong các phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*, *Đặc tính dược động học* và *Đặc tính dược lực học* nhưng không thể đưa ra khuyến nghị về liều lượng.

https://trungtamthuoc.com/

Cách dùng

Azacitidin có thể dùng đường tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch.

Tiêm dưới da

Azacitidin sau khi hoàn nguyên nên được tiêm dưới da vào bắp tay, đùi hoặc bụng. Vị trí tiêm nên thay đổi luân phiên. Nên tiêm mũi mới cách vị trí trước đó ít nhất 2,5 cm và không bao giờ tiêm vào vùng bị đau, bầm tím, đỏ hoặc cứng.

Sau khi hoàn nguyên, không được lọc hỗn dịch. Xem thêm hướng dẫn bên dưới về cách hoàn nguyên thuốc trước khi sử dụng.

Khuyến cáo để xử lý an toàn

Azacitidin là một sản phẩm thuốc gây độc tế bào và cũng như các hợp chất có khả năng gây độc khác, cần thận trọng khi xử lý và chuẩn bị hỗn dịch azacitidin. Cần áp dụng các quy trình xử lý và thải bỏ các sản phẩm thuốc chống ung thư thích hợp.

Nếu azacitidin đã pha tiếp xúc với da, hãy rửa ngay và kỹ bằng xà phòng và nước. Nếu thuốc tiếp xúc với niêm mạc, hãy rửa kỹ bằng nước.

Quy trình pha thuốc

Azacitidin nên được hoàn nguyên với nước cất pha tiêm. Thời hạn sử dụng của thuốc đã hoàn nguyên có thể được kéo dài bằng cách hoàn nguyên với nước pha tiêm lạnh (2 °C đến 8 °C). Chi tiết về việc bảo quản thuốc đã pha được cung cấp bên dưới.

1. Cần chuẩn bị những vật dụng sau đây:

   Lọ thuốc azacitidin; lọ nước cất pha tiêm; găng tay phẫu thuật không vô trùng; khăn lau cồn; bơm tiêm 5 mL có kim tiêm.

2. Hút 4 mL nước cất pha tiêm vào bơm tiêm, đảm bảo loại bỏ hết không khí còn sót lại trong bơm tiêm.

3. Đâm kim tiêm xuyên qua nắp cao su của lọ thuốc azacitidin, sau đó bơm nước cất pha tiêm vào lọ.

4. Sau khi rút kim tiêm, nên lắc mạnh lọ thuốc cho đến khi đạt được hỗn dịch đục đồng nhất. Sau khi hoàn nguyên, mỗi mL hỗn dịch sẽ chứa 25 mg azacitidin (100mg/4mL). Sản phẩm đã hoàn nguyên là hỗn dịch đục đồng nhất, không lắng cặn. **Nên loại bỏ sản phẩm nếu có chứa các tiểu phân lớn hoặc các cục kết tụ. Không lọc hỗn dịch sau khi hoàn nguyên vì điều này có thể loại bỏ hoạt chất. Cần lưu ý rằng bộ lọc có thể xuất hiện trong một số bộ chuyển đổi, đầu nhọn và hệ thống kín; do đó, không nên sử dụng các hệ thống như vậy để tiêm thuốc sau khi hoàn nguyên.**

5. Làm sạch nắp cao su và sử dụng một bơm tiêm kèm kim tiêm mới để đưa vào lọ. Sau đó, lật ngược lọ, đảm bảo đầu kim tiêm nằm dưới mức chất lỏng. Sau đó, kéo pit tông về phía sau để rút lượng thuốc cần thiết, đảm bảo loại bỏ hết không khí còn sót lại trong ống tiêm. Sau đó, rút kim tiêm ra khỏi lọ và vứt bỏ kim tiêm.

6. Sau đó dùng một kim tiêm dưới da mới (khuyến cáo dùng cỡ 25 gauge) gắn vào bơm tiêm. Không nên rửa (purge) kim trước khi tiêm để giảm tỉ lệ phản ứng tại chỗ tiêm.

7. Khi cần nhiều hơn 1 lọ, tất cả các bước nêu trên để pha chế hỗn dịch phải được lặp lại. Đối với liều dùng cần nhiều hơn 1 lọ, liều dùng phải được chia đều, ví dụ, liều 150 mg = 6 mL, 2 bơm tiêm với 3 mL trong mỗi bơm tiêm. Do thuốc bị giữ lại trong lọ và kim, có thể không khả thi để rút toàn bộ hỗn dịch ra khỏi lọ.

8. Hỗn dịch trong bơm tiêm phải được tái phân tán ngay trước khi dùng. Bơm tiêm chứa hỗn dịch đã hoàn nguyên có thể được để trong vòng 30 phút trước khi dùng để đạt đến nhiệt độ

https://trungtamthuoc.com/

khoảng 20 °C-25 °C. Nếu thời gian trôi qua lâu hơn 30 phút, hỗn dịch phải được loại bỏ một cách thích hợp và chuẩn bị một liều mới. Để tái phân tán, lăn mạnh ống tiêm giữa hai lòng bàn tay cho đến khi đạt được hỗn dịch đục đồng nhất. **Sản phẩm phải được loại bỏ nếu chứa các tiểu phân lớn hoặc kết tụ.**

Tính toán liều dùng

Tổng liều dùng được tính toán dựa vào diện tích bề mặt cơ thể (BSA) theo công thức như sau:

Tổng liều dùng (mg) = Liều dùng (mg/m^2) x BSA (m^2)

Bảng sau cung cấp một ví dụ minh họa cho cách tính liều azacitidin dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (BSA) trung bình là 1,8 m^2.

Liều mg/m^2 (% so với liều khởi đầu khuyến cáo)	**Tổng liều dựa trên BSA là 1,8 m^2**	**Số lọ thuốc cần dùng**	**Tổng thể tích hỗn dịch sau hoàn nguyên cần dùng**
75 mg/m^2 (100%)	135 mg	2 lọ	5,4 mL
37,5 mg/m^2 (50%)	67,5 mg	1 lọ	2,7 mL
25 mg/m^2 (33%)	45 mg	1 lọ	1,8 mL

Cách tiêm thuốc

Azacitidin sau hoàn nguyên nên được tiêm dưới da (đâm kim tiêm ở một góc 45 – 90 °) sử dụng kim tiêm cỡ 25 gauge vào bắp tay, đùi hoặc bụng.

Liều trên 4 mL nên được tiêm vào 2 vị trí khác nhau.

Vị trí tiêm nên thay đổi luân phiên. Nên tiêm mũi mới cách vị trí trước đó ít nhất 2,5 cm và không bao giờ tiêm vào vùng bị đau, bầm tím, đỏ hoặc cứng.

Bất kỳ phần thuốc không sử dụng hoặc vật liệu thải nào cũng phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

Tiêm truyền tĩnh mạch

Thuốc tiêm phải được kiểm tra bằng mắt thường để phát hiện các tiểu phân và sự đổi màu trước khi dùng, bất cứ khi nào dung dịch và bao bì cho phép. Không sử dụng sản phẩm nếu phát hiện có các tiểu phân hoặc sự đổi màu.

Quy trình pha thuốc

Lấy số lượng lọ azacitidin thích hợp để đạt được liều mong muốn. Hoàn nguyên mỗi lọ với 10 mL nước cất pha tiêm. Lắc mạnh hoặc lăn lọ cho đến khi tất cả chất rắn được hòa tan. Dung dịch thu được phải trong suốt và có chứa 10 mg/mL azacitidin.

Rút lượng dung dịch azacitidin cần thiết để đạt được liều mong muốn và tiêm vào túi truyền chứa dịch truyền natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền Ringer Lactat thể tích 50 -100 mL.

Dịch truyền tĩnh mạch không tương thích

Azacitidin không tương thích với dịch truyền Dextrose 5%, Hespan hoặc dung dịch có chứa bicarbonat. Các dung dịch này có khả năng làm tăng tốc độ phân hủy của azacitidin và do đó nên tránh dùng.

Cách truyền thuốc

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch azacitidin được truyền tĩnh mạch. Truyền toàn bộ liều trong khoảng thời gian từ 10 - 40 phút. Việc tiêm truyền phải được hoàn tất trong vòng 1 giờ sau khi hoàn nguyên lọ thuốc azacitidin.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân mẫn cảm với azacitidin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân có khối u gan ác tính tiến triển (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Phụ nữ đang cho con bú (xem mục *Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Độc tính huyết học

Điều trị bằng azacitidin có liên quan đến thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu, đặc biệt trong 2 chu kỳ điều trị đầu tiên (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Công thức máu toàn phần nên được thực hiện khi cần thiết để theo dõi đáp ứng và độc tính, nhưng tối thiểu là trước mỗi chu kỳ điều trị. Sau khi dùng liều khuyến cáo cho chu kỳ đầu tiên, liều cho chu kỳ tiếp theo được nên được giảm hoặc trì hoãn chu kỳ điều trị tiếp theo dựa trên số lượng thấp nhất và đáp ứng huyết học như mô tả trong phần *Liều dùng và cách dùng*. Bệnh nhân nên báo cáo kịp thời các cơn sốt. Bệnh nhân và bác sĩ cũng nên quan sát các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu.

Suy gan

Chưa có nghiên cứu chính thức nào được tiến hành ở những bệnh nhân suy gan. Những bệnh nhân có khối u lớn do bệnh di căn đã được báo cáo là bị hôn mê gan tiến triển và tử vong trong quá trình điều trị bằng azacitidin, đặc biệt ở những bệnh nhân có albumin huyết thanh ban đầu < 30 g/L. Azacitidin bị chống chỉ định ở những bệnh nhân có khối u gan ác tính tiến triển (xem mục *Chống chỉ định*).

Suy thận

Các bất thường về thận từ tăng creatinin huyết thanh đến suy thận và tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng azacitidin tiêm tĩnh mạch kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu khác. Ngoài ra, nhiễm toan ống thận, được định nghĩa là tình trạng giảm bicarbonat huyết thanh xuống < 20 mmol/L kết hợp với nước tiểu kiềm và hạ kali máu (kali huyết thanh < 3 mmol/L) đã xuất hiện ở 5 đối tượng mắc bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML) được điều trị bằng azacitidin và etoposid. Nếu xảy ra tình trạng giảm bicarbonat huyết thanh (< 20 mmol/L) hoặc tăng creatinin huyết thanh hoặc BUN không rõ nguyên nhân, nên giảm liều hoặc trì hoãn việc dùng thuốc (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Bệnh nhân nên báo cáo ngay tình trạng thiểu niệu và vô niệu với bác sĩ.

Mặc dù không ghi nhận sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng về tần suất các phản ứng có hại giữa những đối tượng có chức năng thận bình thường so với những người bị suy thận, nhưng bệnh nhân suy thận cần được theo dõi chặt chẽ về độc tính vì azacitidin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được bài tiết qua thận.

Xét nghiệm

Xét nghiệm chức năng gan, creatinin huyết thanh và bicarbonat huyết thanh nên được xác định trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi chu kỳ điều trị. Công thức máu toàn phần nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và khi cần thiết để theo dõi đáp ứng và độc tính, nhưng tối thiểu là trước mỗi chu kỳ điều trị (xem thêm mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh tim và phổi

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân có tiền sử suy tim sung huyết nặng, bệnh tim không ổn định về mặt lâm sàng hoặc bệnh phổi đã bị loại khỏi các nghiên cứu then chốt (AZA PH GL 2003 CL 001 và AZA-AML-001) và do đó tính an toàn và hiệu quả của azacitidin ở những bệnh nhân này vẫn chưa được xác định. Dữ liệu gần đây từ một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc phổi đã biết cho thấy tỉ lệ mắc các biến cố tim mạch tăng đáng kể khi dùng azacitidin (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Do đó, nên thận trọng khi kê đơn azacitidin cho những bệnh nhân này. Cần cân nhắc đánh giá tim phổi trước và trong quá trình điều trị.

Viêm cân mạc hoại tử

Viêm cân mạc hoại tử, bao gồm cả các trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng azacitidin. Nên ngừng điều trị bằng azacitidin ở những bệnh nhân xuất hiện viêm cân mạc hoại tử và nên điều trị ngay lập tức bằng các biện pháp thích hợp.

Hội chứng ly giải khối u

Những bệnh nhân có nguy cơ mắc hội chứng ly giải khối u là những người có khối u lớn trước khi điều trị. Những bệnh nhân này cần được theo dõi chặt chẽ và áp dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp.

Hội chứng biệt hóa

Các trường hợp mắc hội chứng biệt hóa (còn được gọi là hội chứng acid retinoic) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azacitidin dạng tiêm. Hội chứng biệt hóa có thể gây tử vong và các triệu chứng cũng như biểu hiện lâm sàng bao gồm suy hô hấp, thâm nhiễm phổi, sốt, phát ban, phù phổi, phù ngoại biên, tăng cân nhanh, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận (xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Điều trị bằng corticosteroid tiêm tĩnh mạch liều cao và theo dõi huyết động nên được cân nhắc khi bắt đầu xuất hiện các triệu chứng hoặc dấu hiệu gợi ý hội chứng biệt hóa. Cần cân nhắc ngừng tạm thời azacitidin tiêm cho đến khi các triệu chứng biến mất và nếu tiếp tục, nên thận trọng.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ / Biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng sinh con phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong và ít nhất 6 tháng sau khi điều trị.

Nam giới nên được khuyên không nên có con trong khi đang điều trị và phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong và ít nhất 3 tháng sau khi điều trị.

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng azacitidin ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy độc tính sinh sản. Rủi ro tiềm ẩn đối với con người vẫn chưa được biết. Dựa trên kết quả từ các nghiên cứu trên động vật và cơ chế hoạt động của thuốc, không nên sử dụng azacitidin trong thời kỳ mang thai, đặc biệt là trong tam cá nguyệt đầu tiên, trừ khi thực sự cần thiết. Cần cân nhắc lợi ích của việc điều trị so với rủi ro có thể xảy ra đối với thai nhi trong từng trường hợp cụ thể.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu azacitidin và chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do có khả năng gây ra các phản ứng phụ nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, nên chống chỉ định cho con bú trong quá trình điều trị bằng azacitidin.

Khả năng sinh sản

https://trungtamthuoc.com/

Không có dữ liệu trên người về tác dụng của azacitidin đối với khả năng sinh sản. Ở động vật, các phản ứng bất lợi khi sử dụng azacitidin đối với khả năng sinh sản của con đực đã được ghi nhận. Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nam nên được tư vấn về việc lưu trữ tinh trùng.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Azacitidin có ảnh hưởng nhỏ hoặc vừa phải đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Đã có báo cáo về tình trạng mệt mỏi khi sử dụng azacitidin. Do đó, bệnh nhân nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, quá trình chuyển hóa của azacitidin dường như không qua trung gian các isoenzym cytochrom P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), sulfotransferase (SULT) và glutathione transferase (GST); do đó, các tương tác liên quan đến các enzyme chuyển hóa này trong cơ thể sống được coi là không có khả năng xảy ra.

Tác dụng ức chế hoặc cảm ứng có ý nghĩa lâm sàng của azacitidin đối với các enzym cytochrom P450 là không có khả năng xảy ra (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc trên lâm sàng với azacitidine được tiến hành.

Tương kỵ của thuốc

Azacitidin không tương thích với dịch truyền Dextrose 5%, Hespan hoặc dung dịch có chứa bicarbonat. Các dung dịch này có khả năng làm tăng tốc độ phân hủy của azacitidin và do đó nên tránh dùng.

Sản phẩm thuốc này không được trộn lẫn với các sản phẩm thuốc khác ngoại trừ những sản phẩm đã nêu ở mục *Cách dùng*.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đối tượng người lớn mắc MDS, CMML và AML (có 20-30% tế bào blast tủy xương)

Các phản ứng có hại được coi là có thể hoặc có khả năng liên quan đến việc sử dụng azacitidin đã xảy ra ở 97% bệnh nhân.

Các phản ứng có hại nghiêm trọng phổ biến nhất được ghi nhận từ nghiên cứu then chốt (AZA PH GL 2003 CL 001) bao gồm sốt giảm bạch cầu trung tính (8,0%) và thiếu máu (2,3%). Các phản ứng có hại này cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu hỗ trợ (CALGB 9221 và CALGB 8921). Các phản ứng có hại nghiêm trọng khác từ 3 nghiên cứu này bao gồm các bệnh nhiễm trùng như nhiễm trùng huyết do giảm bạch cầu trung tính (0,8%) và viêm phổi (2,5%) (một số trường hợp có kết cục tử vong), giảm tiểu cầu (3,5%), phản ứng quá mẫn (0,25%) và các biến cố xuất huyết (ví dụ như xuất huyết não [0,5%], xuất huyết đường tiêu hóa [0,8%] và xuất huyết nội sọ [0,5%]).

Các phản ứng có hại thường được báo cáo nhất khi điều trị bằng azacitidin là các phản ứng về huyết học (71,4%) bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu (thường là Độ 3-4), các biến cố đường tiêu hóa (60,6%) bao gồm buồn nôn, nôn (thường là Độ 1-2) hoặc phản ứng tại chỗ tiêm (77,1%; thường là Độ 1-2).

https://trungtamthuoc.com/

Đối tượng người lớn từ 65 tuổi trở lên mắc AML có > 30% tế bào blast tủy xương

Các phản ứng có hại nghiêm trọng phổ biến nhất (≥ 10%) được ghi nhận từ AZA-AML-001 trong nhóm điều trị bằng azacitidin bao gồm sốt giảm bạch cầu trung tính (25,0%), viêm phổi (20,3%) và sốt (10,6%). Các phản ứng có hại nghiêm trọng khác ít được báo cáo hơn trong nhóm điều trị bằng azacitidin bao gồm nhiễm trùng huyết (5,1%), thiếu máu (4,2%), nhiễm trùng huyết do giảm bạch cầu trung tính (3,0%), nhiễm trùng đường tiết niệu (3,0%), giảm tiểu cầu (2,5%), giảm bạch cầu trung tính (2,1%), viêm mô tế bào (2,1%), chóng mặt (2,1%) và khó thở (2,1%).

Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất (≥ 30%) khi điều trị bằng azacitidin là các biến cố đường tiêu hóa, bao gồm táo bón (41,9%), buồn nôn (39,8%) và tiêu chảy (36,9%; thường là Độ 1-2), các rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc bao gồm sốt (37,7%; thường là Độ 1-2) và các biến cố về huyết học, bao gồm sốt giảm bạch cầu trung tính (32,2%) và giảm bạch cầu trung tính (30,1%; thường là Độ 3-4).

Bảng danh sách các phản ứng có hại

Bảng 1 dưới đây chứa các phản ứng có hại liên quan đến điều trị bằng azacitidin thu được từ các nghiên cứu lâm sàng chính ở bệnh nhân MDS và AML và giám sát sau khi đưa ra thị trường.

Tần suất được xác định là: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000); chưa xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Các phản ứng có hại được trình bày trong bảng dưới đây theo tần suất cao nhất được quan sát thấy trong bất kỳ nghiên cứu lâm sàng chính nào.

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Viêm phổi* (bao gồm cả vi khuẩn, virus và nấm), viêm mũi họng
	Thường gặp	Nhiễm trùng huyết* (bao gồm cả vi khuẩn, virus và nấm), nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu*, nhiễm trùng đường hô hấp (bao gồm đường hô hấp trên và viêm phế quản), nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm mô tế bào, viêm túi thừa, nhiễm nấm miệng, viêm xoang, viêm họng, viêm mũi, nhiễm herpes simplex, nhiễm trùng da
	Chưa rõ	Viêm cân mạc hoại tử
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Chưa rõ	Hội chứng biệt hóa*,a
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Sốt giảm bạch cầu trung tính*, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu
	Thường gặp	Giảm toàn thể huyết cầu*, suy tủy xương
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp	Phản ứng quá mẫn

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Chán ăn, giảm cảm giác thèm ăn, giảm kali máu
	Thường gặp	Mất nước
	Hiếm gặp	Hội chứng ly giải khối u
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp	Mất ngủ
	Thường gặp	Lú lẫn, lo âu
Rối loạn thần kinh	Rất thường gặp	Chóng mặt, nhức đầu
	Thường gặp	Xuất huyết nội sọ*, ngất xỉu, buồn ngủ, li bì
Rối loạn mắt	Thường gặp	Xuất huyết mắt, xuất huyết kết mạc
Rối loạn tim	Thường gặp	Tràn dịch màng ngoài tim
	Ít gặp	Viêm màng ngoài tim
Rối loạn mạch máu	Thường gặp	Hạ huyết áp*, tăng huyết áp, hạ huyết áp thế đứng, tụ máu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất thường gặp	Khó thở, chảy máu cam
	Thường gặp	Tràn dịch màng phổi, khó thở khi gắng sức, đau họng - thanh quản
	Hiếm gặp	Bệnh phổi kẽ
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy, nôn mửa, táo bón, buồn nôn, đau bụng
	Thường gặp	Xuất huyết tiêu hóa* (bao gồm xuất huyết ở miệng), xuất huyết do trĩ, viêm miệng, chảy máu nướu, khó tiêu
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Suy gan*, hôn mê gan tiến triển
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Chấm xuất huyết, ngứa (bao gồm ngứa toàn thân), phát ban, bầm tím xuất huyết
	Thường gặp	Ban xuất huyết, rụng tóc, mày đay, ban đỏ, phát ban dạng dát
	Ít gặp	Bệnh da tăng bạch cầu đa nhân trung tính có sốt (hội chứng Sweet), viêm da mủ hoại thư
	Chưa rõ	Viêm mạch ở da
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp, đau cơ xương (bao gồm đau lưng, đau xương và đau ở tứ chi)
	Thường gặp	Co thắt cơ, đau cơ

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Suy thận*, tiểu máu, tăng creatinin huyết thanh
	Ít gặp	Nhiễm toan ống thận
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc	Rất thường gặp	Sốt*, mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, ban đỏ tại chỗ tiêm, đau tại chỗ tiêm, phản ứng tại chỗ tiêm (không xác định)
	Thường gặp	Bầm tím, tụ máu, chai cứng, phát ban, ngứa, viêm, đổi màu, nốt sần và xuất huyết (tại chỗ tiêm), khó chịu, ớn lạnh, xuất huyết tại vị trí ống thông
	Hiếm gặp	Hoại tử tại chỗ tiêm
Xét nghiệm	Rất thường gặp	Giảm cân

* = *các ca tử vong hiếm gặp đã được báo cáo*

a = *xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

Mô tả các phản ứng có hại đã chọn

Các phản ứng có hại về huyết học

Các phản ứng có hại về huyết học được báo cáo phổ biến nhất (≥ 10%) liên quan đến điều trị bằng azacitidin bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, sốt giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu, và thường ở mức độ 3 hoặc 4. Nguy cơ xảy ra các biến cố này cao hơn trong 2 chu kỳ đầu, sau đó xảy ra với tần suất thấp hơn ở những bệnh nhân đã phục hồi chức năng huyết học. Hầu hết các phản ứng có hại về huyết học được kiểm soát bằng cách theo dõi thường xuyên công thức máu toàn phần và trì hoãn việc sử dụng azacitidin trong chu kỳ tiếp theo, kháng sinh dự phòng và/hoặc hỗ trợ yếu tố tăng trưởng (ví dụ: G-CSF) cho tình trạng giảm bạch cầu trung tính và truyền máu cho tình trạng thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu nếu cần.

Nhiễm trùng

Ức chế tủy có thể dẫn đến giảm bạch cầu trung tính và tăng nguy cơ nhiễm trùng. Các phản ứng có hại nghiêm trọng như nhiễm trùng huyết, bao gồm nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính và viêm phổi đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azacitidin, một số trường hợp có có kết cục tử vong. Nhiễm trùng có thể được kiểm soát bằng cách sử dụng thuốc chống nhiễm trùng cộng với hỗ trợ yếu tố tăng trưởng (ví dụ: G-CSF) để điều trị giảm bạch cầu trung tính.

Chảy máu

Chảy máu có thể xảy ra khi dùng azacitidin. Các phản ứng có hại nghiêm trọng như xuất huyết tiêu hóa và xuất huyết nội sọ đã được báo cáo. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu, đặc biệt là những người bị giảm tiểu cầu từ trước hoặc liên quan đến điều trị.

Quá mẫn

Đã có báo cáo về phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở những bệnh nhân dùng azacitidin. Trong trường hợp có phản ứng giống phản vệ, phải ngừng điều trị bằng azacitidin ngay lập tức và bắt đầu điều trị triệu chứng thích hợp.

Phản ứng có hại ở da và mô dưới da

Phần lớn các phản ứng có hại ở da và dưới da liên quan đến vị trí tiêm. Không có phản ứng có hại nào trong số này dẫn đến việc ngừng sử dụng azacitidin hoặc giảm liều azacitidin trong các nghiên cứu then chốt. Phần lớn các phản ứng có hại xảy ra trong 2 chu kỳ điều trị đầu tiên và có xu hướng giảm dần ở các chu kỳ tiếp theo.

https://trungtamthuoc.com/

Các phản ứng có hại dưới da như phát ban/viêm/ngứa tại chỗ tiêm, phát ban, ban đỏ và tổn thương da có thể cần được xử trí bằng các thuốc dùng đồng thời, chẳng hạn như thuốc kháng histamin, corticosteroid và thuốc kháng viêm không steroid (NSAID). Những phản ứng trên da này cần được phân biệt với nhiễm trùng mô mềm, đôi khi xảy ra tại vị trí tiêm. Nhiễm trùng mô mềm, bao gồm viêm mô tế bào và viêm cân hoại tử trong một số trường hợp hiếm gặp dẫn đến tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng azacitidin sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường. Để biết cách xử trí lâm sàng các phản ứng có hại do nhiễm trùng, xem mục *Nhiễm trùng* ở trên.

Phản ứng có hại trên đường tiêu hóa

Các phản ứng có hại trên đường tiêu hóa được báo cáo phổ biến nhất liên quan đến điều trị bằng azacitidin bao gồm táo bón, tiêu chảy, buồn nôn và nôn. Những phản ứng có hại này được xử lý theo triệu chứng bằng thuốc chống nôn để điều trị buồn nôn và nôn, thuốc chống tiêu chảy để điều trị tiêu chảy và thuốc nhuận tràng và/hoặc thuốc làm mềm phân để điều trị táo bón.

Phản ứng có hại ở thận

Các bất thường về thận, từ tăng creatinin huyết thanh và tiểu máu đến nhiễm toan ống thận, suy thận và tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng azacitidin (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Phản ứng có hại ở gan

Bệnh nhân có khối u lớn do bệnh di căn đã được báo cáo là bị suy gan, hôn mê gan tiến triển và tử vong trong quá trình điều trị bằng azacitidin (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Biến cố tim mạch

Dữ liệu từ một nghiên cứu lâm sàng cho phép ghi danh những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc phổi đã biết cho thấy sự gia tăng các biến cố tim mạch ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán mắc AML được điều trị bằng azacitidin (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Người cao tuổi

Thông tin về tính an toàn của azacitidin còn hạn chế ở nhóm bệnh nhân ≥ 85 tuổi (với 14 [5,9%] bệnh nhân ≥ 85 tuổi được điều trị trong Nghiên cứu AZA-AML-001).

Trẻ em

Trong Nghiên cứu AZA-JMML-001, 28 bệnh nhi (từ 1 tháng tuổi đến dưới 18 tuổi) đã được điều trị bằng azacitidin cho bệnh MDS (n = 10) hoặc bệnh bạch cầu dòng tủy đơn nhân ở trẻ em (JMML) (n = 18) (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Tất cả 28 bệnh nhân đều gặp ít nhất 1 tác dụng phụ và 17 (60,7%) gặp ít nhất 1 tác dụng phụ liên quan đến điều trị. Các tác dụng phụ được báo cáo phổ biến nhất trong toàn bộ nhóm bệnh nhi là sốt, các biến cố huyết học bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu và sốt giảm bạch cầu trung tính, và các biến cố đường tiêu hóa bao gồm táo bón và nôn mửa.

Ba (3) bệnh nhân đã gặp phải một biến cố khẩn cấp trong quá trình điều trị dẫn đến việc ngừng thuốc (sốt, bệnh tiến triển và đau bụng).

Trong Nghiên cứu AZA-AML-004, 7 bệnh nhi (từ 2 đến 12 tuổi) đã được điều trị bằng azacitidin cho bệnh AML tái phát ở cấp độ phân tử sau khi thuyên giảm hoàn toàn lần đầu [CR1] (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Cả 7 bệnh nhi đều gặp ít nhất 1 tác dụng phụ liên quan đến điều trị. Các tác dụng phụ thường gặp nhất được báo cáo là giảm bạch cầu trung tính, buồn nôn, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tiêu chảy và tăng alanin aminotransferase (ALT). Hai bệnh nhi gặp phải một tác dụng phụ liên quan đến điều trị dẫn đến ngừng thuốc (sốt giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu trung tính).

https://trungtamthuoc.com/

Không có tín hiệu an toàn mới nào được xác định ở số lượng hạn chế bệnh nhi được điều trị bằng azacitidin trong suốt quá trình nghiên cứu lâm sàng. Hồ sơ an toàn tổng thể tương tự như ở nhóm người trưởng thành.

Báo cáo ADR

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một trường hợp quá liều azacitidin đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng. Một bệnh nhân bị tiêu chảy, buồn nôn và nôn sau khi tiêm tĩnh mạch một liều đơn khoảng 290 mg/m^2, gấp gần 4 lần liều khởi đầu được khuyến cáo.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi công thức máu thích hợp và cần được điều trị hỗ trợ nếu cần thiết. Không có thuốc giải độc đặc hiệu khi quá liều azacitidin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư, chất tương tự pyrimidin.

Mã ATC: L01BC07

Cơ chế tác động

Azacitidin được cho là có tác dụng chống ung thư thông qua nhiều cơ chế, bao gồm độc tính tế bào trên các tế bào tạo máu bất thường trong tủy xương và giảm methyl hóa ADN. Tác dụng gây độc tế bào của azacitidin có thể là kết quả của nhiều cơ chế, bao gồm ức chế tổng hợp ADN, ARN và protein, gắn vào ARN và ADN, và kích hoạt các con đường gây tổn thương ADN. Các tế bào không tăng sinh tương đối kém nhạy cảm với azacitidin. Việc gắn azacitidin vào ADN dẫn đến bất hoạt các enzym ADN methyltransferase, dẫn đến giảm methyl hóa ADN. Giảm methyl hóa ADN của các gen bị methyl hóa bất thường liên quan đến quá trình điều hòa chu kỳ tế bào bình thường, biệt hóa và chết tế bào có thể dẫn đến tái biểu hiện gen và phục hồi chức năng ức chế ung thư cho các tế bào ung thư. Tầm quan trọng tương đối của giảm methyl hóa ADN so với độc tính tế bào hoặc các hoạt động khác của azacitidin đối với kết quả lâm sàng vẫn chưa được xác định.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

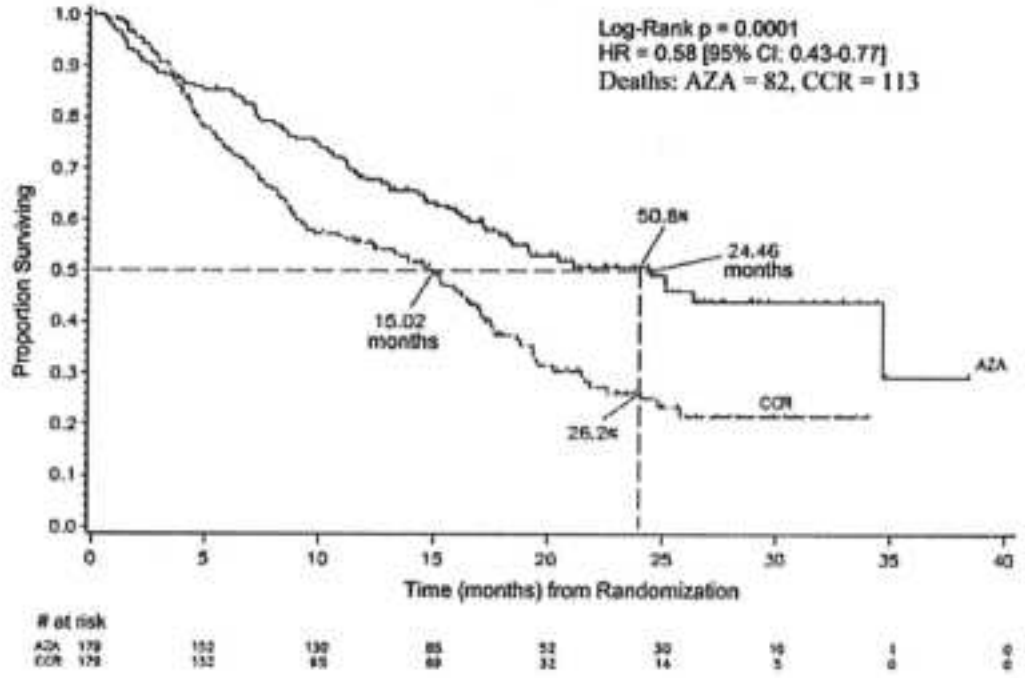
Đối tượng người lớn (MDS, CMML và AML [có 20-30% tế bào blast tủy xương])

Hiệu quả và độ an toàn của azacitidin đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu so sánh Pha 3, nhãn mở, đa trung tâm, có đối chứng, quốc tế (AZA PH GL 2003 CL 001) trên những bệnh nhân trưởng thành mắc: MDS mức nguy cơ trung bình-2 và cao theo Hệ thống Chấm điểm Tiên lượng Quốc tế (IPSS), thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức tế bào blast (RAEB), thiếu máu dai dẳng có tăng quá mức tế bào blast đang chuyển cấp (RAEB-T) và bệnh bạch cầu dòng tủy đơn nhân mạn tính có điều chỉnh (mCMML) theo hệ thống phân loại Pháp-Mỹ-Anh (FAB). Những bệnh nhân mắc RAEB-T (21-30% tế bào blast) hiện được coi là bệnh nhân AML theo hệ thống phân loại hiện tại của WHO. Azacitidin cộng với chăm sóc giảm nhẹ tối ưu (BSC) (n = 179) đã được so sánh với các phác đồ chăm sóc thông thường (CCR). CCR bao gồm BSC đơn thuần (n = 105), cytarabin liều thấp cộng với BSC (n = 49) hoặc hóa trị liệu cảm ứng tiêu chuẩn cộng với BSC (n = 25). Bệnh nhân được bác sĩ lựa chọn trước vào 1 trong 3 CCR trước khi phân nhóm ngẫu nhiên. Bệnh nhân được nhận phác đồ được lựa chọn trước này nếu không được phân ngẫu nhiên vào nhóm azacitidin. Là một phần của tiêu chí tuyển chọn, bệnh nhân được yêu cầu phải có điểm ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) từ 0-2. Bệnh nhân mắc MDS thứ phát bị loại khỏi nghiên cứu. Tiêu

https://trungtamthuoc.com/

chỉ đánh giá chính của nghiên cứu là tỉ lệ sống tổng thể. Azacitidin được dùng với liều tiêm dưới da 75 mg/m^2 mỗi ngày trong 7 ngày, sau đó là thời gian nghỉ 21 ngày (chu kỳ điều trị 28 ngày) với trung vị là 9 chu kỳ (phạm vi = 1-39) và trung bình là 10,2 chu kỳ. Trong quần thể có ý định điều trị (ITT), độ tuổi trung vị là 69 tuổi (phạm vi từ 38 đến 88 tuổi).

Trong phân tích ITT trên 358 bệnh nhân (179 bệnh nhân dùng azacitidin và 179 bệnh nhân dùng CCR), điều trị bằng azacitidin có liên quan đến thời gian sống trung bình là 24,46 tháng so với 15,02 tháng ở những bệnh nhân được điều trị bằng CCR, chênh lệch là 9,4 tháng, với giá trị p của kiểm định log-rank phân tầng là 0,0001. Tỉ số nguy cơ (HR) đối với hiệu quả điều trị là 0,58 (95% CI: 0,43; 0,77). Tỉ lệ sống sau hai năm là 50,8% ở những bệnh nhân dùng azacitidin so với 26,2% ở những bệnh nhân dùng CCR (p < 0,0001).



Chú thích: AZA = azacitidin; CCR = phác đồ chăm sóc thông thường; CI = khoảng tin cậy; HR = tỉ số nguy cơ

Lợi ích sống còn của azacitidin là nhất quán bất kể lựa chọn điều trị CCR nào (chỉ dùng BSC, cytarabin liều thấp cộng với BSC hoặc hóa trị liệu cảm ứng tiêu chuẩn cộng với BSC) được sử dụng ở nhóm chứng.

Khi phân tích các phân nhóm di truyền tế bào theo IPSS, những phát hiện tương tự về trung vị tỉ lệ sống sót tổng thể đã được quan sát thấy ở tất cả các nhóm (di truyền tế bào tốt, trung bình, kém, bao gồm cả đơn bội nhiễm sắc thể 7).

Khi phân tích các nhóm tuổi, sự gia tăng về trung vị tỉ lệ sống sót tổng thể đã được quan sát thấy ở tất cả các nhóm (< 65 tuổi, ≥ 65 tuổi và ≥ 75 tuổi).

Điều trị bằng azacitidin có liên quan đến giá trị trung vị thời gian đến khi tử vong hoặc chuyển thành AML là 13,0 tháng so với 7,6 tháng đối với những người được điều trị bằng CCR, cải thiện 5,4 tháng với giá trị p của kiểm định log-rank phân tầng là 0,0025.

Điều trị bằng azacitidin cũng liên quan đến việc giảm tình trạng giảm tế bào máu và các triệu chứng liên quan. Điều trị bằng azacitidin dẫn đến giảm nhu cầu truyền hồng cầu và tiểu cầu. Trong số những bệnh nhân trong nhóm azacitidin phụ thuộc truyền hồng cầu lúc ban đầu, 45,0% trong

https://trungtamthuoc.com/

số những bệnh nhân này đã trở nên không phụ thuộc truyền hồng cầu trong thời gian điều trị, so với 11,4% bệnh nhân trong nhóm CCR kết hợp (chênh lệch có ý nghĩa thống kê (p < 0,0001) là 33,6% (95% CI: 22,4; 44,6). Ở những bệnh nhân phụ thuộc truyền hồng cầu lúc ban đầu và trở nên không phụ thuộc, thời gian trung vị của sự không phụ thuộc truyền hồng cầu là 13 tháng ở nhóm azacitidin.

Đáp ứng được đánh giá bởi nghiên cứu viên hoặc Ủy ban Đánh giá Độc lập (IRC). Đáp ứng tổng thể (thuyên giảm hoàn toàn [CR] + thuyên giảm một phần [PR]) được xác định bởi nghiên cứu viên là 29% ở nhóm azacitidin và 12% ở nhóm CCR kết hợp (p = 0,0001). Đáp ứng tổng thể (CR + PR) do IRC xác định trong AZA PH GL 2003 CL 001 là 7% (12/179) ở nhóm azacitidin so với 1% (2/179) ở nhóm CCR kết hợp (p = 0,0113). Sự khác biệt giữa đánh giá của IRC và nghiên cứu viên về đáp ứng là hệ quả của tiêu chí của Nhóm Công tác Quốc tế (IWG) yêu cầu cải thiện số lượng tế bào máu ngoại vi và duy trì những cải thiện này trong tối thiểu 56 ngày. Lợi ích về khả năng sống sót cũng đã được chứng minh ở những bệnh nhân chưa đạt được đáp ứng hoàn toàn/một phần sau khi điều trị bằng azacitidin. Cải thiện về mặt huyết học (lớn hoặc nhỏ) theo xác định của IRC đạt được ở 49% bệnh nhân dùng azacitidin so với 29% bệnh nhân được điều trị bằng CCR kết hợp (p < 0,0001).

Ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều bất thường về di truyền tế bào lúc ban đầu, tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng di truyền tế bào tốt (major cytogenetic response) tương tự nhau ở nhóm azacitidin và nhóm CCR kết hợp. Đáp ứng di truyền tế bào phần nhỏ (minor cytogenetic response) cao hơn đáng kể về mặt thống kê (p = 0,0015) ở nhóm azacitidin (34%) so với nhóm CCR kết hợp (10%).

Đối tượng người lớn từ 65 tuổi trở lên mắc bệnh AML với > 30% tế bào blast tủy xương

Kết quả trình bày dưới đây đại diện cho nhóm đối tượng có ý định điều trị (intent-to-treat) được nghiên cứu trong AZA-AML-001 (xem mục *Chỉ định* để biết chỉ định được phê duyệt).

Hiệu quả và độ an toàn của azacitidin đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, có đối chứng, nhãn mở, nhóm song song, Pha 3 trên những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được chẩn đoán mắc AML *de novo* hoặc thứ phát với > 30% tế bào blast tủy xương theo phân loại của WHO, những người không đủ điều kiện để ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT). Azacitidin kết hợp với chăm sóc giảm nhẹ tối ưu (BSC) (n = 241) đã được so sánh với CCR. CCR bao gồm BSC đơn thuần (n = 45), cytarabin liều thấp kết hợp với BSC (n = 158), hoặc hóa trị liệu liều cao tiêu chuẩn với cytarabin và anthracyclin kết hợp với BSC (n = 44). Bệnh nhân được bác sĩ lựa chọn trước vào 1 trong 3 CCR trước khi phân nhóm ngẫu nhiên. Bệnh nhân sẽ được điều trị theo phác đồ đã chọn trước nếu không được phân ngẫu nhiên vào nhóm azacitidin. Là một phần của tiêu chí tuyển chọn, bệnh nhân được yêu cầu phải có điểm ECOG từ 0-2 và bất thường di truyền tế bào nguy cơ trung bình hoặc kém. Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu là tỉ lệ sống tổng thể.

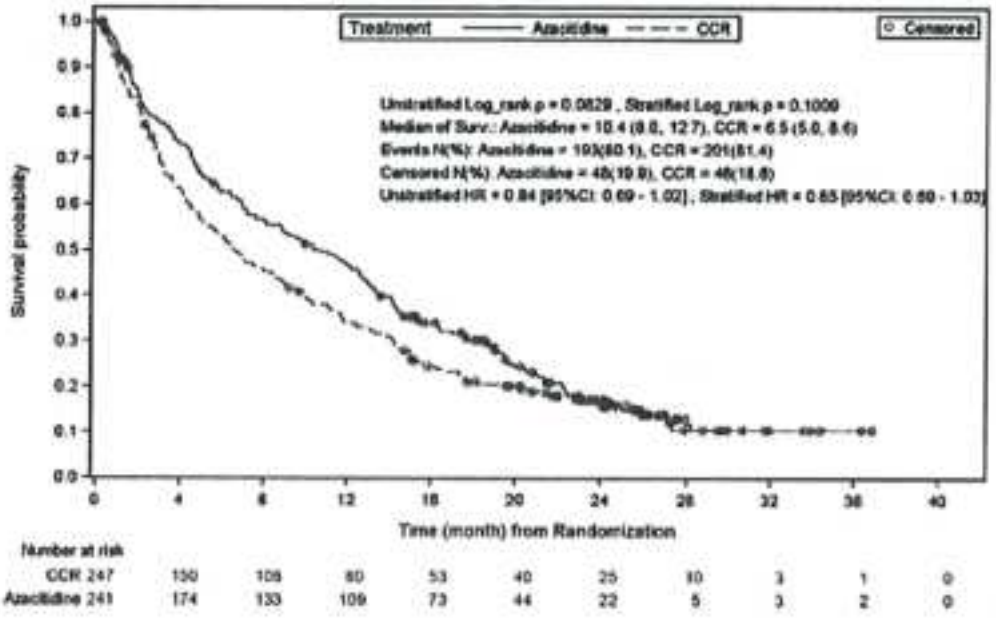
Azacitidin được dùng với liều tiêm dưới da là 75mg/m^2/ngày trong 7 ngày, sau đó nghỉ 21 ngày (chu kỳ điều trị 28 ngày), trung vị là 6 chu kỳ (phạm vi: 1 đến 28), ở bệnh nhân chỉ dùng BSC trung vị là 3 chu kỳ (phạm vi: 1 đến 20), ở bệnh nhân dùng cytarabin liều thấp trung vị là 4 chu kỳ (phạm vi: 1 đến 25) và ở bệnh nhân hóa trị liệu liều cao tiêu chuẩn trung vị là 2 chu kỳ (phạm vi: 1 đến 3, chu kỳ cảm ứng cộng với 1 hoặc 2 chu kỳ củng cố).

Các thông số ban đầu của từng cá nhân tương đương nhau giữa nhóm azacitidin và nhóm CCR. Độ tuổi trung vị của các đối tượng là 75,0 tuổi (dao động từ 64 đến 91 tuổi), 75,2% là người da trắng và 59,0% là nam giới. Tại thời điểm ban đầu, 60,7% được phân loại là AML không xác định khác, 32,4% là AML có các thay đổi liên quan đến loạn sản tủy, 4,1% là u tủy liên quan đến điều trị và 2,9% là AML có bất thường di truyền tái phát theo phân loại của WHO.

Trong phân tích ITT của 488 bệnh nhân (241 bệnh nhân dùng azacitidin và 247 bệnh nhân dùng CCR), điều trị bằng azacitidin có liên quan đến thời gian sống sót trung vị là 10,4 tháng so với 6,5 tháng đối với những người được điều trị bằng CCR, chênh lệch 3,8 tháng, với giá trị p của kiểm định log-rank phân tầng là 0,1009 (hai phía). Tỉ số nguy cơ đối với hiệu quả điều trị là 0,85 (95%

https://trungtamthuoc.com/

CI = 0,69; 1,03). Tỉ lệ sống sót sau một năm là 46,5% ở những bệnh nhân dùng azacitidin so với 34,3% ở những bệnh nhân dùng CCR.



Mô hình Cox PH được điều chỉnh theo các yếu tố tiên lượng cơ bản được chỉ định trước đã xác định HR cho azacitidin so với CCR là 0,80 (95% CI = 0,66; 0,99; p = 0,0355).

Thêm vào đó, mặc dù nghiên cứu không đủ sức mạnh để chứng minh sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh azacitidin với các nhóm điều trị CCR được lựa chọn trước, nhưng thời gian sống sót của những bệnh nhân được điều trị bằng azacitidin dài hơn khi so sánh với các lựa chọn điều trị CCR là BSC đơn thuần, cytarabin liều thấp kết hợp với BSC và tương tự khi so sánh với hóa trị liệu liều cao tiêu chuẩn kết hợp với BSC.

Trong tất cả các phân nhóm được chỉ định trước (tuổi [< 75 tuổi và ≥ 75 tuổi], giới tính, chủng tộc, điểm ECOG [0 hoặc 1 và 2], nguy cơ di truyền tế bào ban đầu [trung bình và kém], khu vực địa lý, phân loại AML của WHO [bao gồm AML với các thay đổi liên quan đến loạn sản tủy], số lượng bạch cầu ban đầu [≤ 5 x 10^9/L và > 5 x 10^9/L], tế bào blast tủy xương ban đầu [≤ 50% và > 50%] và tiền sử MDS), có xu hướng rằng lợi ích sống còn tổng thể nghiêng về azacitidin. Trong một số phân nhóm được chỉ định trước, tỉ số nguy cơ của tỉ lệ sống tổng thể đạt ý nghĩa thống kê bao gồm những bệnh nhân có nguy cơ di truyền tế bào thấp, bệnh nhân mắc AML có những thay đổi liên quan đến chứng loạn sản tủy, bệnh nhân < 75 tuổi, bệnh nhân nữ và bệnh nhân da trắng.

Các đáp ứng huyết học và di truyền tế bào đã được đánh giá bởi nghiên cứu viên và IRC với kết quả tương tự. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể (thuyên giảm hoàn toàn [CR] + thuyên giảm hoàn toàn với phục hồi công thức máu không hoàn toàn [CRi]) theo xác định của IRC là 27,8% ở nhóm azacitidin và 25,1% ở nhóm CCR kết hợp (p = 0,5384). Ở những bệnh nhân đạt được CR hoặc CRi, thời gian thuyên giảm trung vị là 10,4 tháng (95% CI = 7,2; 15,2) đối với nhóm azacitidin và 12,3 tháng (95% CI = 9,0; 17,0) đối với nhóm CCR. Lợi ích về sống còn cũng đã được chứng minh ở những bệnh nhân chưa đạt được đáp ứng hoàn toàn với azacitidin so với CCR.

Điều trị bằng azacitidin đã cải thiện số lượng tế bào máu ngoại vi và dẫn đến giảm nhu cầu truyền hồng cầu và tiểu cầu. Một bệnh nhân được coi là phụ thuộc truyền hồng cầu hoặc tiểu cầu lúc ban đầu nếu bệnh nhân đã được truyền hồng cầu hoặc tiểu cầu một hoặc nhiều lần trong 56 ngày (8 tuần) trước hoặc trong thời gian phân nhóm ngẫu nhiên. Một bệnh nhân được coi là không phụ

https://trungtamthuoc.com/

thuộc truyền hồng cầu hoặc tiểu cầu trong thời gian điều trị nếu bệnh nhân không được truyền hồng cầu hoặc tiểu cầu trong bất kỳ 56 ngày liên tiếp nào trong thời gian báo cáo.

Trong số những bệnh nhân trong nhóm azacitidin phụ thuộc truyền hồng cầu lúc ban đầu, 38,5% (95% CI = 31,1; 46,2) trong số những bệnh nhân này đã trở nên không phụ thuộc truyền hồng cầu trong thời gian điều trị, so với 27,6% (95% CI = 20,9; 35,1) bệnh nhân trong các nhóm CCR kết hợp. Ở những bệnh nhân phụ thuộc vào truyền hồng cầu khi bắt đầu và đạt được sự không phụ thuộc truyền máu trong quá trình điều trị, thời gian trung vị của sự không phụ thuộc truyền hồng cầu là 13,9 tháng ở nhóm azacitidin và không đạt được ở nhóm CCR.

Trong số những bệnh nhân trong nhóm azacitidin phụ thuộc truyền tiểu cầu lúc ban đầu, 40,6% (95% CI = 30,9; 50,8) trong số những bệnh nhân này đã trở nên không phụ thuộc vào truyền tiểu cầu trong thời gian điều trị, so với 29,3% (95% CI = 19,7; 40,4) bệnh nhân trong các nhóm CCR kết hợp. Ở những bệnh nhân phụ thuộc truyền tiểu cầu lúc ban đầu và đạt được sự không phụ thuộc vào truyền tiểu cầu trong quá trình điều trị, thời gian trung vị của sự không phụ thuộc truyền tiểu cầu là 10,8 tháng ở nhóm azacitidin và 19,2 tháng ở nhóm CCR.

Chất lượng Cuộc sống Liên quan đến Sức khỏe (HRQoL) được đánh giá bằng Bảng câu hỏi Chất lượng Cuộc sống Cốt lõi của Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC QLQ-C30). Dữ liệu HRQoL có thể được phân tích cho một nhóm nhỏ của toàn bộ quần thể nghiên cứu. Mặc dù có những hạn chế trong phân tích, dữ liệu hiện có cho thấy bệnh nhân không bị suy giảm chất lượng cuộc sống có ý nghĩa trong quá trình điều trị bằng azacitidin.

Đối tượng trẻ em

Nghiên cứu AZA-JMML-001 là một nghiên cứu Pha 2, quốc tế, đa trung tâm, nhãn mở nhằm đánh giá dược động học, dược lực học, độ an toàn và hoạt tính của azacitidin trước ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) ở bệnh nhi mới được chẩn đoán mắc MDS tiến triển hoặc JMML. Mục tiêu chính của nghiên cứu lâm sàng là đánh giá tác dụng của azacitidin lên tỷ lệ đáp ứng ở Chu kỳ 3, Ngày 28.

Bệnh nhân (MDS, n = 10; JMML, n = 18, từ 3 tháng đến 15 tuổi; 71% là nam) được điều trị bằng azacitidin tiêm tĩnh mạch liều 75 mg/m^2 mỗi ngày từ Ngày 1 đến Ngày 7 của chu kỳ 28 ngày, tối thiểu 3 chu kỳ và tối đa 6 chu kỳ.

Việc tuyển chọn vào nhóm nghiên cứu MDS đã bị dừng lại sau 10 bệnh nhân MDS do thiếu hiệu quả: không có đáp ứng nào được xác nhận ở 10 bệnh nhân này.

Trong nhóm nghiên cứu JMML, 18 bệnh nhân (gồm: 13 đột biến PTPN11, 3 đột biến NRAS, 1 đột biến KRAS và 1 chẩn đoán lâm sàng là u xơ thần kinh týp 1 [NF-1]) đã được tuyển chọn. Mười sáu bệnh nhân đã hoàn thành 3 chu kỳ điều trị và 5 trong số họ đã hoàn thành 6 chu kỳ. Tổng cộng 11 bệnh nhân JMML đã có đáp ứng lâm sàng vào Chu kỳ 3, Ngày 28, trong số 11 bệnh nhân này, 9 (50%) bệnh nhân đã có đáp ứng lâm sàng được xác nhận (3 bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng hoàn toàn (cCR) và 6 bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng một phần (cPR). Trong nhóm bệnh nhân JMML được điều trị bằng azacitidin, 7 (43,8%) bệnh nhân có đáp ứng tiểu cầu kéo dài (số lượng tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9$/L) và 7 (43,8%) bệnh nhân cần truyền máu khi ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT). 17 trong số 18 bệnh nhân được tiến hành HSCT.

Do thiết kế nghiên cứu (số lượng bệnh nhân nhỏ và nhiều yếu tố gây nhiễu), nghiên cứu lâm sàng này không thể kết luận liệu azacitidin trước khi ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) có cải thiện kết quả sống sót ở bệnh nhân JMML hay không.

Nghiên cứu AZA-AML-004 là nghiên cứu Pha 2, đa trung tâm, nhãn mở nhằm đánh giá tính an toàn, dược lực học và hiệu quả của azacitidin so với không điều trị ung thư ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc AML trong tình trạng tái phát ở cấp độ phân tử sau CR1.

https://trungtamthuoc.com/

Bảy bệnh nhân (tuổi trung vị 6,7 tuổi [dao động từ 2 đến 12 tuổi]; 71,4% là nam) được điều trị bằng azacitidin đường tĩnh mạch 100 mg/m^2 mỗi ngày từ Ngày 1 đến Ngày 7 của mỗi chu kỳ 28 ngày, tối đa 3 chu kỳ.

Năm bệnh nhân được đánh giá tình trạng bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) vào Ngày 84, với 4 bệnh nhân đạt được sự ổn định phân tử (n = 3) hoặc cải thiện phân tử (n = 1) và 1 bệnh nhân bị tái phát lâm sàng. Sáu trong số 7 bệnh nhân (90% [95% CI = 0,4; 1,0]) được điều trị bằng azacitidin đã trải qua HSCT.

Do quy mô mẫu nhỏ, hiệu quả của azacitidin trong điều trị AML ở trẻ em chưa được xác định.

Xem mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc* để biết thêm thông tin về tính an toàn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi tiêm dưới da một liều đơn 75 mg/m^2, azacitidin được hấp thu nhanh chóng với nồng độ đỉnh trong huyết tương là 750 ± 403 ng/mL đạt được sau 0,5 giờ sau khi dùng thuốc (điểm lấy mẫu đầu tiên). Sinh khả dụng tuyệt đối của azacitidin sau khi tiêm dưới da so với tiêm tĩnh mạch (liều đơn 75 mg/m^2) là khoảng 89% dựa trên diện tích dưới đường cong (AUC).

Diện tích dưới đường cong và nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) của azacitidin tiêm dưới da gần như tỷ lệ thuận trong khoảng liều từ 25 đến 100 mg/m^2.

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 76 ± 26 L và độ thanh thải toàn thân là 147 ± 47 L/h.

Chuyển hóa

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, quá trình chuyển hóa azacitidin dường như không qua trung gian của các isoenzym cytochrom P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), sulfotransferase (SULT) và glutathione transferase (GST).

Azacitidin trải qua quá trình thủy phân và khử amin tự phát nhờ cytidine deaminase. Trong các phân đoạn S9 ở gan người, sự hình thành các chất chuyển hóa không phụ thuộc vào NADPH, ngụ ý rằng quá trình chuyển hóa azacitidin không được trung gian bởi các isoenzym cytochrom P450. Một nghiên cứu *in vitro* về azacitidin trên tế bào gan người nuôi cấy cho thấy ở nồng độ từ 1,0 µM đến 100 µM (tức là cao hơn khoảng 30 lần so với nồng độ đạt được trên lâm sàng), azacitidin không gây cảm ứng CYP 1A2, 2C19, 3A4 hoặc 3A5. Trong các nghiên cứu đánh giá sự ức chế một loạt các isoenzym P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4), azacitidin lên đến 100 µM không gây ức chế. Do đó, khả năng gây cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP của azacitidin ở nồng độ huyết tương đạt được trên lâm sàng là không có.

Thải trừ

Azacitidin được đào thải nhanh khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình ($t_{½}$) sau khi tiêm dưới da là 41 ± 8 phút. Không có sự tích lũy thuốc sau khi tiêm dưới da azacitidin liều 75 mg/m^2, một lần mỗi ngày, trong 7 ngày. Bài tiết qua nước tiểu là con đường thải trừ chính của azacitidin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó. Sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da ^{14}C-azacitidin, 85% và 50% lượng phóng xạ đã dùng được tìm thấy trong nước tiểu, trong khi < 1% được tìm thấy trong phân.

Đối tượng đặc biệt

Tác động của suy gan (xem mục *Liều dùng và cách dùng*), giới tính, tuổi tác hoặc chủng tộc đối với dược động học của azacitidin chưa được nghiên cứu chính thức.

https://trungtamthuoc.com/

Đối tượng trẻ em

Trong nghiên cứu AZA-JMML-001, phân tích dược động học được xác định từ 10 bệnh nhi mắc MDS và 18 bệnh nhi mắc JMML vào Ngày 7 của Chu kỳ 1 (xem mục *Đặc tính dược lực học*). Độ tuổi trung vị (khoảng) của bệnh nhân mắc MDS là 13,3 (1,9-15) tuổi và 2,1 (0,2-6,9) tuổi đối với bệnh nhân mắc JMML.

Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 75 mg/m^2, azacitidin nhanh chóng đạt C_{max} trong vòng 0,083 giờ ở cả nhóm bệnh nhân mắc MDS và JMML. Giá trị trung bình nhân của C_{max} lần lượt là 1797,5 và 1066,3 ng/mL, và giá trị trung bình nhân của $AUC_{0-\infty}$ lần lượt là 606,9 và 240,2 ng·giờ/mL, tương ứng lần lượt cho bệnh nhân MDS và JMML. Trung bình nhân thể tích phân bố ở nhóm bệnh nhân MDS và JMML lần lượt là 103,9 và 61,1 L. Có vẻ như tổng lượng azacitidin trong huyết tương cao hơn ở nhóm bệnh nhân MDS; tuy nhiên, sự biến thiên giữa các cá thể từ trung bình đến cao đã được ghi nhận đối với cả AUC và C_{max}.

Trung bình nhân thời gian bán thải $t_{½}$ lần lượt là 0,4 và 0,3 giờ, và trung bình nhân độ thanh thải lần lượt là 166,4 và 148,3 L/giờ đối với MDS và JMML.

Dữ liệu dược động học từ nghiên cứu AZA-JMML-001 đã được tổng hợp và so sánh với dữ liệu dược động học từ 6 đối tượng người lớn bị MDS được dùng azacitidin 75 mg/m^2 đường tĩnh mạch trong nghiên cứu AZA-2002-BA-002. C_{max} và AUC_{0-t} trung bình của azacitidin tương tự nhau giữa bệnh nhân người lớn và bệnh nhân nhi sau khi dùng đường tĩnh mạch (lần lượt là 2750 ng/mL so với 2841 ng/mL và 1025 ng·giờ/mL so với 882,1 ng·giờ/mL).

Trong nghiên cứu AZA-AML-004, phân tích dược động học đã được xác định từ 6 trong số 7 bệnh nhân nhi, trong đó có ít nhất một nồng độ dược động học sau liều có thể đo được (xem mục *Đặc tính dược lực học*). Độ tuổi trung vị (khoảng) của bệnh nhân AML là 6,7 (2-12) tuổi.

Sau khi dùng nhiều liều 100 mg/m^2, giá trị trung bình nhân của C_{max} và AUC_{0-tau} vào Ngày 7 của Chu kỳ 1 lần lượt là 1557 ng/mL và 899,6 ng·giờ/mL, với sự biến thiên cao giữa các cá thể (CV% lần lượt là 201,6% và 87,8%). Azacitidin nhanh chóng đạt C_{max}, với thời gian trung vị là 0,090 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch và giảm dần với $t_{1/2}$ trung bình nhân là 0,380 giờ. Giá trị trung bình nhân của độ thanh thải và thể tích phân bố lần lượt là 127,2 L/giờ và 70,2 L.

Mức độ tiếp xúc dược động học (azacitidin) được quan sát thấy ở trẻ em mắc AML khi tái phát ở cấp độ phân tử sau CR1 tương đương với mức độ tiếp xúc từ dữ liệu gộp của 10 trẻ em mắc MDS và 18 trẻ em mắc JMML và cũng tương đương với mức độ tiếp xúc với azacitidin ở người lớn mắc MDS.

Suy thận

Suy thận không ảnh hưởng đáng kể đến mức độ tiếp xúc dược động học của azacitidin sau khi tiêm dưới da một lần và nhiều lần. Sau khi tiêm dưới da một liều đơn 75 mg/m^2, giá trị tiếp xúc trung bình (AUC và C_{max}) ở những bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng tăng lần lượt 11-21%, 15-27% và 41-66% so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, mức tiếp xúc nằm trong cùng khoảng tiếp xúc chung đã quan sát thấy ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Azacitidin có thể được sử dụng cho bệnh nhân suy thận mà không cần điều chỉnh liều ban đầu, miễn là những bệnh nhân này được theo dõi độc tính vì azacitidin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được đào thải qua thận.

Dược lý di truyền

Tác dụng của các đa hình đã biết của cytidine deaminase đối với quá trình chuyển hóa azacitidin vẫn chưa được nghiên cứu chính thức.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Lọ thủy tinh. Hộp 1 lọ.

https://trungtamthuoc.com/

HẠN DÙNG

Lọ chưa mở: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Hỗn dịch sau hoàn nguyên để tiêm dưới da (SC): tối đa 1 giờ ở 25 °C và tối đa 8 giờ ở 2 – 8 °C

Dung dịch sau hoàn nguyên để tiêm truyền tĩnh mạch (IV): có thể được bảo quản ở 25 °C và phải truyền xong thuốc trong vòng 1 giờ sau khi pha.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Lọ chưa mở: Không quá 30 °C, nơi khô, tránh ánh sáng

Hỗn dịch hoặc dung dịch sau hoàn nguyên: xem mục *Hạn dùng*.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Địa chỉ: Plot No.- 5 to 14, Pharmez, Near Village Matoda, Tal – Sanand, Dist.- Ahmedabad, Gujarat, India.