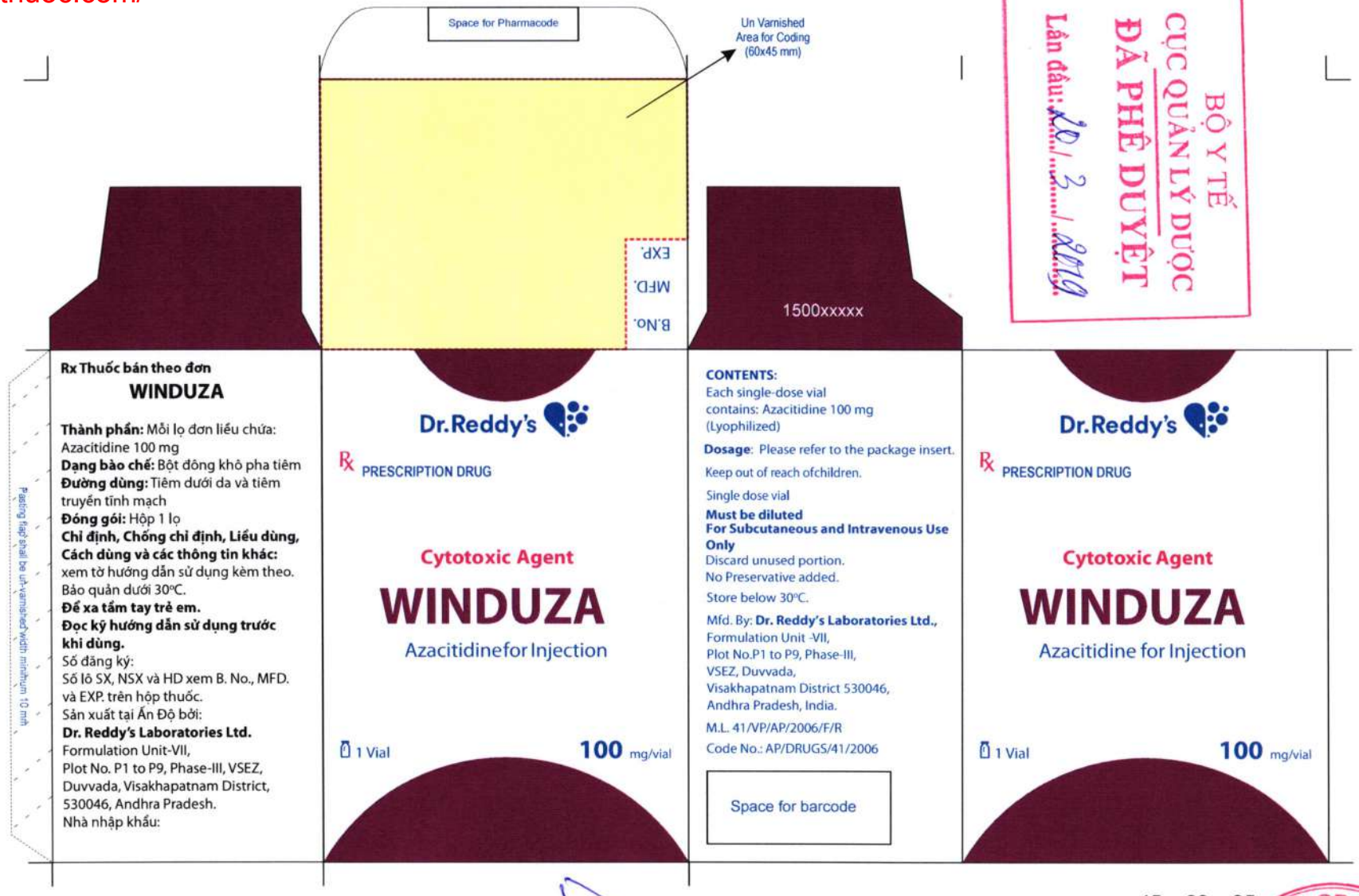
https://trungtamthuoc.com/



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 10/3/2019

45 x 60 x 85 mm

UNIQUE designers	Product Name: WINDUZA	Component: Carton	
	Market: Vietnam	No. of Colours: 03	
		List. of Colours:	
		506 C	185 C
		2091 C	Unvarnished area not to be print
Version No: 01	Manufacturing Location: FTO-7		
Date: 31.08.2017	SAP Code: 1500xxxxx		
Change History: New Artwork (31.08.2017)			

Kailash Uday Patki

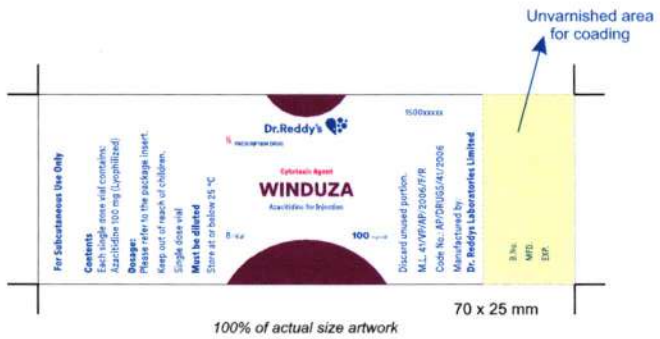
DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NN 27226 / 16/11/102

Kailash Uday Patki

LABORATORIES LIMITED
DR. REDDY'S
VĂN PHÒNG
ĐẠI DIỆN
TẠI THÀNH PHỐ
HỒ CHÍ MINH

200% of actual size artwork



100% of actual size artwork

https://trungtamthuoc.com/

https://trungtamthuoc.com/

Dr.Reddy's

Rx Thuốc bán theo đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của Bác sỹ

WINDUZA

THÀNH PHẦN: Mỗi một lọ đơn liều chứa:

Hoạt chất: Azacitidine 100 mg

Tá dược: Mannitol, ni-tơ vđ, nước pha tiêm vđ (đã bị bay hơi trong quá trình sản xuất).

DẠNG BÀO CHẾ: Bột đông khô pha tiêm

DƯỢC LỰC HỌC:

Cơ chế tác dụng

Azacitidine được cho là phát huy tác dụng chống ung thư của mình bằng nhiều cơ chế trong đó có khả năng gây độc trên các tế bào tạo máu bất thường trong tủy xương và DNA hypomethylation. Các tác dụng gây độc tế bào do nhiều cơ chế, bao gồm ức chế DNA, RNA và protein tổng hợp, kết hợp thành RNA và DNA và kích hoạt của con đường gây hỏng DNA. Các tế bào không phát triển thì không nhạy cảm với azacitidine.

Sự kết hợp vào DNA kết quả trong sự bất hoạt của methyltransferases DNA, dẫn đến hypomethylation của DNA. DNA hypomethylation của các gen methyl hóa khác thường có liên quan đến quy định chu kỳ tế bào bình thường, sự khác biệt và các con đường chết có thể dẫn đến tái hiện gen và phục hồi chức năng ức chế ung thư đối với tế bào ung thư. Tầm quan trọng tương đối của hypomethylation DNA so với khả năng gây độc hoặc các hoạt tính khác của azacitidine đến kết quả lâm sàng chưa được thiết lập.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Sau khi tiêm dưới da một liều đơn 75 mg/m^2, azacitidine được hấp thu nhanh với nồng độ đỉnh trong huyết tương là 750 ± 403 ng/mL xuất hiện 0,5 giờ sau khi dùng thuốc (các điểm lấy mẫu đầu tiên). Sinh khả dụng tuyệt đối của azacitidine tiêm dưới da liên quan đến 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 (C_{max}) của azacitidine tiêm dưới da xấp xỉ tỷ lệ trong khoảng liều 25-100 mg/m^2

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố trung bình là 76 ± 26 L và thanh thải hệ thống là 147 ± 47 l/giờ.

Chuyển hóa sinh học

Dựa vào dữ liệu *in vitro*, chuyển hóa không xuất hiện bởi enzym cytochrom P450 (CYPs), UDP-glucuronosyltransferases (gen UGT), sulfotransferases (SULTs) và transferases glutathion (GSTs).

https://trungtamthuoc.com/

Chuyển hóa azacitidine trải qua quá trình thủy phân tự phát và khử amin trung gian bởi cytidin deaminase. Trong các phần S9 gan người, sự hình thành các chất chuyển hóa độc lập với NADPH gợi ý rằng sự trao đổi chất đã không qua trung gian bởi enzym cytochrom P450. Một nghiên cứu *in vitro* của azacitidine với tế bào gan người được nuôi cấy chỉ ra rằng tại nồng độ 1,0 mM đến 100 mM (nghĩa là lên đến khoảng 30 lần cao hơn nồng độ đạt được về mặt lâm sàng), không cảm ứng CYP 1A2, 2C19, hoặc 3A4 hay 3A5. Trong các nghiên cứu đánh giá sự ức chế của một loạt các isoenzym P450 (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4) lên đến 100 mM đã không tạo ra sự ức chế. Do đó, khó xảy ra sự cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP bởi azacitidine ở nồng độ huyết tương trong lâm sàng.

Thải trừ

Azacitidine được thanh thải nhanh chóng từ huyết thanh với thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$ sau khi tiêm dưới da 41 ± 8 phút). Không có sự tích lũy xảy ra sau khi tiêm dưới da 75mg/m^2 mỗi ngày một lần trong 7 ngày. Thải trừ qua nước tiểu là con đường thải trừ chính của hoạt chất và/ hoặc các chất chuyển hóa. Sau khi tiêm tĩnh mạch và tiêm dưới da ^{14}C-azacitidin, 85 và 50% phóng xạ dùng được thu hồi trong nước tiểu tương ứng, trong khi đó < 1% được thu hồi trong phân.

Các đối tượng đặc biệt

Ảnh hưởng của các yếu tố suy gan, tuổi, giới tính, hoặc chủng tộc lên dược động học của azacitidin chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy thận

Suy thận ảnh hưởng không đáng kể đến dược động học của azacitidine sau khi tiêm một lần và nhiều lần dưới da. Sau khi tiêm dưới da một liều đơn 75 mg/m^2, giá trị phơi nhiễm trung bình (AUC và C_{max}) ở các đối tượng suy thận nhẹ, trung bình và nặng tăng dần tương ứng là 11 - 21%, 15 - 27% và 41 - 66%, được so sánh với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, nồng độ quan sát được cũng nằm trong khoảng nồng độ quan sát thấy ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Azacitidine có thể được dùng cho bệnh nhân suy thận mà không cần điều chỉnh liều khởi đầu, tuy nhiên cần theo dõi về độc tính do azacitidine và/hoặc chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua thận.

Gen dược học

Ảnh hưởng của sự đa hình của enzym cytidin deaminase lên chuyển hóa azacitidin chưa được nghiên cứu.

CHỈ ĐỊNH:

Azacitidine được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành không thích hợp với tạo máu cấy ghép tế bào gốc có những điều kiện sau:

- Có nguy cơ hội chứng loạn sản tủy (MDS) trung bình cấp độ 2 và nguy cơ cao dựa theo Hệ thống chấm điểm tiên lượng quốc tế (IPSS)

- Bệnh bạch cầu dòng tủy mãn tính (CMML) với 10-29% tế bào blast tủy xương mà không có rối loạn tăng sinh tủy xương

- Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) với 20-30% tế bào blast tủy xương và rối loạn đa dòn, theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

https://trungtamthuoc.com/

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị azacitidine nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng các tác nhân hóa học trị liệu. Bệnh nhân cần được dùng thuốc chống nôn để tránh buồn nôn và nôn mửa.

LIỀU DÙNG

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

Liều dùng có thể tăng đến 100 mg/m^2 nếu không có tác dụng sau 2 chu kỳ điều trị và nếu không có độc tính ngoài buồn nôn và nôn mửa xảy ra. Khuyến cáo các bệnh nhân nên được điều trị tối thiểu là 4 - 6 chu kỳ. Tuy nhiên, đáp ứng hoàn toàn hay một phần có thể đòi hỏi chu kỳ điều trị bổ sung. Điều trị có thể được tiếp tục cho đến khi có tác dụng trên bệnh nhân.

Bệnh nhân cần được theo dõi phản ứng/ độc tính huyết học và các độc tính thận; tạm dừng bắt đầu chu kỳ điều trị tiếp theo hoặc giảm liều dùng như mô tả dưới đây có thể là cần thiết.

Các 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. Phải xét nghiệm công thức máu đầy đủ trước khi bắt đầu điều trị và khi cần thiết để theo dõi đáp ứng và độc tính, nhưng ở mức tối thiểu, trước mỗi chu kỳ điều trị.

Cần điều chỉnh liều do độc tính huyết học

Độc tính huyết học được định nghĩa khi số lượng thấp nhất đạt được trong một chu kỳ nhất định nếu tiểu cầu ≤ 50 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 (các) dòng tế bào khi độc tính huyết học đã được quan sát thấy khi số lượng máu tại thời điểm phục hồi ≥ số lượng thấp nhất + (0,5 x [số lương cơ sở - số lượng thấp nhất]).

Bệnh nhân không giảm số lượng máu cơ sở (ví dụ tế bào máu trắng (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 độc tính huyết học được quan sát thấy sau khi điều trị azacitidine, các chu kỳ tiếp theo của việc điều trị nên được trì hoãn cho đến khi số lượng tiểu cầu và ANC đã hồi phục. Nếu sự phục hồi trong vòng 14 ngày, không cần điều chỉnh liều. Tuy nhiên, nếu sự phục hồi chưa được đạt được trong vòng 14 ngày, nên giảm liều theo bảng dưới đây. Sau điều chỉnh liều, thời gian chu kỳ nên quay trở lại 28 ngày.

Số lượng thấp nhất		**% liều dùng trong chu kỳ tiếp theo nếu sự hồi phục* không đạt được 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 %

https://trungtamthuoc.com/

* Sự phục hồi = Số lượng ≥ Số lượng thấp nhất + (0,5 x [Số lượng cơ sở – số lượng thấp nhất])

Bệnh nhân có số lượng máu cơ sở giảm (ví dụ: WBC < 3,0 x 10 l hoặc ANC <1,5 x 10^9/l hoặc tiểu cầu <75,0 x 10^9/l) trước khi điều trị lần đầu

Sau điều trị azacitidine, nếu giảm WBC hoặc ANC hoặc tiểu cầu từ đó trước khi điều trị là ≤ 50%, hoặc lớn hơn 50%, nhưng cải thiện trong bất kỳ sự biệt hóa dòng tế bào nào, các chu kỳ tiếp theo nên không bị chậm trễ và không cần điều chỉnh liều

Nếu giảm bạch cầu hoặc ANC hoặc tiểu cầu lớn hơn 50% từ đó trước khi điều trị, không có sự cải thiện trong sự biệt hóa các dòng tế bào, các chu kỳ tiếp theo của liệu pháp azacitidine nên được tạm dừng cho đến khi số lượng tiểu cầu và ANC đã hồi phục. Nếu sự phục hồi diễn ra trong vòng 14 ngày, không cần thiết điều chỉnh liều. Tuy nhiên, nếu sự phục hồi chưa được đạt được trong vòng 14 ngày, mật độ tế bào tủy xương nên được xác định. Nếu mật độ tế bào tủy xương là > 50%, không cần điều chỉnh liều dùng. Nếu mật độ tế bào tủy xương là ≤ 50%, nên hoãn điều trị và giảm liều theo bảng sau:

https://trungtamthuoc.com/

Mật độ tủy xương	% liều dùng trong chu kỳ tiếp theo nếu sự hồi phục* không đạt được trong vòng 14 ngày	
	Sự hồi phục* ≤ 21 ngày	Sự hồi phục* > 21 ngày
15-50 %	100 %	50 %
< 15 %	100 %	33 %

* Sự phục hồi = Số lượng ≥ Số lượng thấp nhất + (0,5 x [Số lượng cơ sở – số lượng thấp nhất])

Sau khi điều chỉnh thuốc, thời gian của chu kỳ nên quay trở lại 28 ngày

Dân số đặc biệt

Người già

Không cần điều chỉnh liều dùng ở người già. Vì người già có nhiều khả năng suy giảm chức năng thận, do đó nên theo dõi chức năng thận.

Suy thận

Azacitidine có thể được dùng cho bệnh nhân suy thận mà không cần điều chỉnh liều ban đầu. Nếu bicarbonat huyết thanh giảm không rõ nguyên nhân dưới 20 mmol/l, liều dùng nên được giảm 50% ở các chu kỳ tiếp theo. Nếu creatinin huyết thanh hoặc urê máu nitơ (BUN) cao không rõ nguyên nhân ≥ 2 lần so với các giá trị cơ bản và trên giới hạn trên mức bình thường (ULN) xảy ra, các chu kỳ tiếp theo nên được ngưng cho đến khi giá trị trở lại bình thường hoặc mức cơ bản và liều dùng nên được giảm 50% ở các chu kỳ điều trị tiếp theo.

Suy gan

Không có nghiên cứu chính thức nào được thực hiện ở những bệnh nhân bị suy gan. Bệnh nhân suy gan nặng nên được theo dõi cẩn thận đối với các tác dụng bất lợi. Không có thay đổi cụ thể với liều khởi đầu được khuyến cáo cho bệnh nhân suy gan trước khi bắt đầu điều trị; điều chỉnh liều tiếp theo phải được dựa trên các giá trị xét nghiệm huyết học. Chống chỉ định azacitidine ở những bệnh nhân có khối u gan ác tính tiến triển.

Bệnh nhi

Độ an toàn và hiệu quả sử dụng của azacitidine ở trẻ em từ 0-17 tuổi chưa được thiết lập. Không sẵn số liệu.

Chuẩn bị thuốc azacitidine

Azacitidine là một loại thuốc gây độc tế bào và cũng như với các hợp chất độc hại có khả năng khác, nên cần thận trọng khi xử lý và chuẩn bị hỗn dịch azacitidine

Nếu azacitidine hoàn nguyên tiếp xúc với da, rửa kỹ bằng xà phòng và nước ngay lập tức. Nếu thuốc tiếp xúc với màng nhầy, rửa kỹ bằng nước.

Các lọ đựng azacitidine là liều đơn không chứa bất kỳ chất bảo quản. Phần không dùng của thuốc cần được loại bỏ đúng cách. Không lưu bất kỳ phần chưa sử dụng cho việc sử dụng về sau.

https://trungtamthuoc.com/

Hướng dẫn cho việc tiêm dưới da

Azacitidine cần phải được hoàn nguyên vô trùng với 4 ml nước cất pha tiêm. Các dung môi pha loãng nên được tiêm chậm vào trong lọ. Lắc mạnh hoặc quay tròn lọ cho đến khi hỗn dịch đồng nhất là được. Hỗn dịch sẽ đục. Kết quả sau khi pha loãng hỗn dịch chứa azacitidine 25 mg/ml. Không lọc hỗn dịch sau khi pha. Làm như vậy có thể loại bỏ các chất có hoạt tính.

Chuẩn bị cho việc tiêm dưới da ngay lập tức:

Liều lớn hơn 4 mL cần phải được chia đều vào 2 ống tiêm. Sản phẩm có thể được bảo quản ở nhiệt độ phòng cho đến 1 giờ, nhưng phải được dùng trong vòng 1 giờ sau khi pha.

Chuẩn bị cho việc tiêm dưới da chậm:

Các sản phẩm hoàn nguyên có thể bảo quản trong lọ hoặc ống tiêm. Liều lớn hơn 4 mL cần phải được chia đều vào 2 ống tiêm. Sản phẩm phải được làm lạnh ngay lập tức. Khi azacitidine được hoàn nguyên với nước pha tiêm không được làm lạnh, sản phẩm hoàn nguyên có thể bảo quản trong điều kiện lạnh (2°C - 8°C, 36°F - 46°F) lên đến 8 giờ. Khi azacitidine được hoàn nguyên với nước pha tiêm được làm lạnh (2°C - 8°C, 36°F - 46°F), sản phẩm hoàn nguyên có thể bảo quản trong điều kiện lạnh (2°C - 8°C, 36°F - 46°F) đến 22 giờ. Sau khi chuyển từ điều kiện lạnh, hỗn dịch để về nhiệt độ phòng 30 phút trước tiêm.

Tiêm dưới da

Để tạo ra một hỗn dịch đồng nhất, lượng thuốc trong các ống tiêm phải được tạo hỗn dịch lại chỉ ngay trước khi dùng. Để tạo hỗn dịch lại, quay tròn mạnh ống tiêm giữa lòng bàn tay cho đến khi hỗn dịch đồng nhất và đục là được.

Hỗn dịch azacitidine được tiêm dưới da. Liều lớn hơn 4 mL cần phải được chia đều vào 2 ống tiêm và tiêm vào 2 vị trí riêng biệt. Luân chuyên các vị trí cho mỗi lần tiêm (bắp đùi, bụng và cánh tay trên). Chỗ tiêm tiêm mới nên cách xa chỗ tiêm cũ ít nhất 1 inch và không bao giờ tiêm vào những chỗ mà vị trí tiêm là mềm, thương nhẹ, đỏ hoặc cứng.

Sau khi hoàn nguyên, hỗn dịch không được lọc.

Độ ổn định của hỗn dịch: Azacitidine được hoàn nguyên với nước pha tiêm không được làm lạnh có thể bảo quản trong vòng 1 giờ ở 25°C (77°F) hoặc cho đến 8 giờ ở khoảng nhiệt độ từ 2°C đến 8°C (36°F và 46°F); khi hoàn nguyên với nước pha tiêm được làm lạnh (2°C -8°C, 36°F -46°F), sản phẩm hoàn nguyên có thể bảo quản trong 22 giờ ở khoảng nhiệt độ từ 2°C đến 8°C (36°F và 46°F)

Hướng dẫn chuẩn bị cho tiêm truyền tĩnh mạch

Hòa nguyên azacitidine thích hợp để đạt được liều mong muốn. Hoàn nguyên mỗi lọ thuốc với 10ml nước cất pha tiêm. Lắc hoặc quay tròn lọ cho đến khi tất cả các chất rắn hòa tan. Dung dịch thu được sẽ chứa azacitidine 10 mg/ml. Dung dịch thu được phải trong. Cần kiểm tra bằng dung dịch thuốc tiêm các tiểu phân và sự đổi màu trước khi dùng.

Rút lượng dung dịch azacitidine thích hợp để chia thành những liều cần thiết và tiêm vào một túi dịch truyền dung tích 50-100 mL chứa hoặc dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc dung dịch tiêm ringer lactat.

Tính không tương thích dung dịch tiêm tĩnh mạch

https://trungtamthuoc.com/

Azacitidine không tương thích với dung dịch dextrose 5%, Hespan hoặc dung dịch chứa bicarbonat. Những dung dịch này có khả năng làm tăng tỷ lệ giáng hóa azacitidine và do đó nên tránh.

Tiêm truyền tĩnh mạch

Dung dịch azacitidine được chỉ định tiêm truyền tĩnh mạch. Tiêm tổng liều trong khoảng thời gian từ 10 -40 phút. Việc dùng thuốc cần phải hoàn thành trong vòng 1 giờ sau khi hoàn nguyên azacitidine.

Độ ổn định của dung dịch: azacitidine hoàn nguyên để truyền tĩnh mạch có thể bảo quản ở 25°C (77°F), nhưng việc dùng thuốc phải được hoàn tất trong vòng 1 giờ sau khi hoàn nguyên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc

Các khối u ác tính tiến triển

Phụ nữ cho con bú

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Độc tính huyết học

Điều trị bằng azacitidine có liên quan đến thiếu máu, giảm bạch cầu và tiểu cầu, đặc biệt trong 2 chu kỳ đầu tiên. Phải xét nghiệm công thức máu đầy đủ để theo dõi đáp ứng và độc tính, ít nhất trước mỗi chu kỳ điều trị. Sau khi sử dụng azacitidine ở liều khuyến cáo cho chu kỳ đầu tiên, liều cho chu kỳ tiếp theo nên được giảm hoặc việc dùng thuốc nên chậm lại dựa trên số lượng thấp nhất và phản ứng huyết học. Bệnh nhân cần được tư vấn để báo cáo kịp thời các giai đoạn có sốt. Bệnh nhân và bác sĩ cũng nên được tư vấn để quan sát các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu.

Suy gan

Không có nghiên cứu chính thức nào được thực hiện ở những bệnh nhân bị suy gan. Bệnh nhân có khối u to do bệnh di căn phải được thông báo về hôn mê gan liên tục và khả năng tử vong trong khi điều trị, đặc biệt là ở những bệnh nhân đó có albumin huyết thanh cơ bản < 30 g/L. Chống chỉ định ở những bệnh nhân có khối u gan ác tính tiến triển.

Suy thận

Các bất thường thận do 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 thuốc hóa trị liệu khác. Ngoài ra, nhiễm toan ống thận, định nghĩa là hạ bicarbonat huyết thanh < 20mmol/L kết hợp với nước tiểu nhiễm kali, máu có tính kiềm (kali huyết thanh < 3 mmol/L) tiến triển trong 5 đối tượng bị bệnh bạch cầu tủy mãn tính (CML) điều trị bằng azacitidin và etoposid. Nếu bicarbonat huyết thanh giảm không rõ nguyên nhân (< 20 mmol/L) hoặc tăng creatinin huyết thanh hoặc BUN xảy ra, nên giảm liều hoặc hoãn dùng thuốc.

Bệnh nhân cần được tư vấn để báo cáo cho nhân viên y tế về bệnh thiểu niệu và vô niệu ngay lập tức.

Mặc dù không có sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng ở tần số của các phản ứng phụ được ghi nhận giữa các đối tượng có chức năng thận bình thường so với những người suy

https://trungtamthuoc.com/

thận, bệnh nhân suy thận vẫn cần được theo dõi chặt chẽ độc tính vì azacitidine và/ hoặc các chất chuyển hóa của nó chủ yếu được đào thải qua thận.

Các 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. Thực hiện công thức máu đầy đủ trước khi bắt đầu điều trị và khi cần thiết để theo dõi đáp ứng và độc tính, nhưng ở mức tối thiểu, trước mỗi chu kỳ điều trị.

Tim và bệnh phổi

Bệnh nhân có tiền sử suy tim sung huyết nặng, bệnh tim mạch không ổn định hoặc bệnh phổi bị loại khỏi nghiên cứu (AZA-001) và do đó sự an toàn và hiệu quả của những bệnh nhân này đã không được thiết lập. Dữ liệu gần đây từ một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc phổi cho thấy một tỷ lệ tăng đáng kể các biến cố tim mạch với azacitidine. Do đó, nên thận trọng khi kê toa cho những bệnh nhân này. Đánh giá tim phổi trước và trong khi điều trị nên được xem xét.

Viêm cân hoại tử

Viêm cân hoại tử, bao gồm cả các trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng azacitidine. Điều trị azacitidine nên ngưng ở những bệnh nhân viêm cân hoại tử và điều trị thích hợp nên được bắt đầu ngay lập tức.

Các khuyến cáo đặc biệt

Phụ nữ có khả năng mang thai/ Ngừa thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng mang thai và đàn ông phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong suốt thời gian điều trị và 3 tháng sau sau khi điều trị.

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng azacitidine ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên chuột đã cho thấy có độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn đối với con người là không rõ. Dựa trên kết quả nghiên cứu động vật và cơ chế hoạt động, azacitidine không nên được sử dụng trong khi mang thai, đặc biệt là trong thời kỳ 3 tháng đầu tiên, trừ khi rất cần thiết. Những lợi ích của điều trị nên được cân nhắc với các nguy cơ có thể cho thai nhi trong mọi trường hợp cá thể.

Người đang cho con bú

Không biết liệu azacitidine hoặc của các chất chuyển hóa có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do các phản ứng có hại nghiêm trọng tiềm ẩn ở người đang cho con bú nên chống chỉ định cho người đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu trên con người về ảnh hưởng của azacitidine lên khả năng sinh sản. Ở động vật, các phản ứng bất lợi với việc sử dụng thuốc lên khả năng sinh sản nam giới đã được ghi nhận. Đàn ông nên được khuyên không nên sinh con trong khi điều trị và phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị và 3 tháng sau khi điều trị. Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân nam nên tìm kiếm sự tư vấn về lưu trữ tinh trùng.

https://trungtamthuoc.com/

Người đang vận hành máy móc và lái tàu xe

Azacitidine có ảnh hưởng nhỏ hoặc vừa lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Mệt mỏi đã được báo cáo với việc sử dụng azacitidine. Vì vậy, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC TƯƠNG TÁC KHÁC:

Dựa trên dữ liệu *in vitro*, chuyển hóa bởi enzym cytochrom P450 (CYPs), UDP-glucuronosyltransferases (gen UGT), sulfotransferases (SULTs) và transferases glutathion (GSTs) không xuất hiện, do đó tương tác liên quan đến các enzym chuyển hóa *in vivo* được coi là khó xảy ra.

Tác dụng ức chế hoặc cảm ứng lâm sàng đáng kể của azacitidine trên enzym cytochrom P450 là khó xảy ra.

Không có nghiên cứu trên lâm sàng chính thức về tương tác với azacitidine đã được tiến hành.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị thu được từ các nghiên cứu lâm sàng và giám sát hậu mãi.

Tần số được định nghĩa là: rất phổ biến (≥ 1/10), phổ biến (≥ 1/100 đến <1/10); ít gặp (≥ 1 / 1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥ 1 / 10.000 đến <1 / 1.000); rất hiếm (<1 / 10.000); không được biết đến (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần số, tác dụng không mong muốn được thể hiện ở thứ tự giảm dần mức độ.

Phân loại hệ thống/ cơ quan	Rất phổ biến	Phổ biến	Ít gặp	Hiếm gặp	Không được biết đến
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm phổi*, viêm mũi họng	Giảm bạch cầu nhiễm trùng huyết*, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm mô tế bào, viêm xoang, viêm họng, viêm mũi, nhiễm herpes đơn giản			Viêm cân hoại tử*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Sốt giảm bạch cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu	Suy tủy xương, giảm toàn thể huyết cầu			
Hệ thống miễn dịch			Phản ứng quá mẫn		

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	Hạ kali máu		Hệ thống ly giải khối u	
Rối loạn tâm thần		Trạng thái lú lẫn, lo âu, mất ngủ			
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Chóng mặt, đau đầu	Xuất huyết nội sọ, hôn mê			
Các rối loạn mắt		Xuất huyết mắt, xuất huyết kết mạc			
Các rối loạn mạch máu		Tăng huyết áp, hạ huyết áp, tụ máu			
Rối loạn hô hấp, lồng ngực, trung thất	Khó thở	khó thở khi gắng sức, đau họng – thanh quản		Bệnh phổi kẽ	
Các rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, nôn mửa, táo bón, buồn nôn, đau bụng	Xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết trĩ, viêm miệng, chảy máu nướu, khó tiêu			
Rối loạn gan mật			Suy gan*, hôn mê gan tiến triển		
Các rối loạn da và mô dưới da	Chấm xuất huyết, ngứa, phát ban, bầm máu	Ban xuất huyết, rụng tóc, ban đỏ, điểm vàng phát ban	Bệnh da liễu trung tính có sốt cấp tính		
Các rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Đau khớp	Đau cơ, đau cơ xương			
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận, đái ra máu, creatinin huyết thanh tăng	Toan ống thận		
Các rối loạn chung và vị trí tại nơi tiêm	Mệt mỏi, sốt, đau ngực, chỗ tiêm ban đỏ, đau tại chỗ tiêm, phản ứng	Bầm tím, tụ máu, cứng rắn, phát ban, ngứa, viêm, đổi màu, nốt xuất huyết		Hoạt tử tại chỗ tiêm	

https://trungtamthuoc.com/

	tại chỗ tiêm (không xác định)	(tại chỗ tiêm), khó chịu			
Điều tra		Giảm cân			

* *Hiếm có trường hợp tử vong đã được báo cáo*

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Một trường hợp quá liều với azacitidine đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Bệnh nhân bị tiêu chảy, buồn nôn và nôn sau khi nhận được tiêm tĩnh mạch duy nhất khoảng 290 mg/m^2, gần 4 lần so với liều khuyến cáo bắt đầu.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được theo dõi với số lượng máu thích hợp và cần được điều trị hỗ trợ khi cần thiết. Không có thuốc giải độc đặc biệt đối với quá liều.

HẠN DÙNG:

- Đối với lọ chưa mở nắp: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

- Sau khi hoàn nguyên:

+ Azacitidine pha tiêm: 100 mg/ lọ hoàn nguyên với nước cất chưa được làm lạnh để tiêm dưới da có thể bảo quản 1 giờ tại nhiệt độ 25°C (77°F) hoặc 8 giờ trong khoảng nhiệt độ từ 2°C - 8°C (36°F - 46°F); nếu hoàn nguyên với nước cất pha tiêm được làm lạnh (2°C - 8°C, 36°F - 46°F), thuốc có thể bảo quản 22 giờ trong khoảng nhiệt độ từ 2°C - 8°C (36°F - 46°F)
+ Azacitidine pha tiêm : 100 mg/ lọ hoàn nguyên với hoặc dung dịch 0,9% sodium chlorid tiêm hoặc dung dịch ringer lactat tiêm để tiêm dưới da có thể bảo quản 1 giờ tại nhiệt độ 25°C (77°F)

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ bột đông khô pha tiêm.

Sản phẩm được đóng trong lọ thủy tinh loại I và được nắp bằng nút cao su bromobutyl và hàn kín.

NHÀ SẢN XUẤT:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Formulation Unit7, Plot No. P1 to P9, Phase-III, VSEZ, Duvvada, Visakhapatnam-district, Andhra Pradesh, Ấn Độ.

ĐẠI DIỆN CƠ SỞ ĐĂNG KÝ:
(Ký & đóng dấu)

DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED
VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Họ tên: Kailash Uday Patki
Chức danh: Trưởng VPĐD tại Việt Nam
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

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