

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AZORAN 50

(Viên nén bao phim Azathioprin 50 mg)

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin xin tham khảo ý kiến bác sĩ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Azathioprin50 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose vi tinh thể (Avicel PH-102), Tinh bột natri glycolat, Pregelatinized starch, Polysorbat 80, Povidon (K 30) (Polyvinyl pyrrolidon), Magnesi stearat, Màu vàng Opadry YS-1R-7006 Clear.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng nhạt, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt khắc “” và mặt kia có vạch bẻ.

CHỈ ĐỊNH

Azathioprin được sử dụng như một chất chống chuyển hóa ức chế miễn dịch, có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc khác (thường là corticosteroid). Hiệu quả điều trị được thấy rõ sau vài tuần hoặc vài tháng sử dụng. Việc kết hợp azathioprin và corticosteroid có thể giúp giảm liều lượng steroid, do đó làm giảm độc tính liên quan đến việc sử dụng corticosteroid liều cao và kéo dài.

Azathioprin kết hợp với corticosteroid và/hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác được chỉ định cho các bệnh nhân cấy ghép tạng, chẳng hạn như cấy ghép thận, cấy ghép tim và cấy ghép gan. Việc này giúp làm giảm liều corticosteroid cho bệnh nhân ghép thận.

Azathioprin được chỉ định để điều trị bệnh viêm ruột từ trung bình đến nặng (IBD) (bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng) ở những bệnh nhân cần điều trị bằng corticosteroid, hoặc ở những bệnh nhân không thể dung nạp corticosteroid, hoặc ở những bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp điều trị tiêu chuẩn ban đầu.

Azathioprin dùng đơn độc hoặc kết hợp với corticosteroid và/hoặc các thuốc khác, được chỉ cho những bệnh nhân mắc các chứng sau:

- Viêm khớp dạng thấp nặng;
- Lupus ban đỏ lan tỏa;



- Viêm da cơ và viêm đa cơ;
- Viêm gan mạn tính tự miễn;
- Bệnh Pemphigus vulgaris;
- Viêm nút quanh động mạch;
- Thiếu máu tán huyết tự miễn;
- Xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn

Cấy ghép tạng

Tùy thuộc vào phác đồ ức chế miễn dịch sử dụng, có thể dùng liều uống hoặc tiêm đến 5 mg/kg/ngày vào ngày đầu tiên điều trị. Liều duy trì nên từ 1-4 mg/kg/ngày và phải được điều chỉnh theo yêu cầu lâm sàng và khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Đã có bằng chứng cho thấy nên duy trì azathioprin lâu dài, ngay cả khi chỉ cần dùng liều thấp, vì nguy cơ thải ghép có thể xảy ra.

Các chỉ định khác

Liều khởi đầu thông thường là 1-3 mg/kg/ngày và nên được điều chỉnh trong giới hạn này, tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng (có thể không rõ ràng trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng) và khả năng dung nạp thuốc của bệnh nhân.

Khi đáp ứng điều trị, cần cân nhắc giảm liều duy trì xuống mức thấp nhất có đáp ứng. Nếu tình trạng của bệnh nhân không cải thiện trong vòng ba tháng, nên xem xét ngừng azathioprin. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân bị bệnh viêm ruột IBD, nên cân nhắc thời gian điều trị ít nhất là 12 tháng và đáp ứng với điều trị có thể sau 3 đến 4 tháng dùng thuốc.

Liều duy trì cần thiết có thể từ dưới 1-3 mg/kg/ngày, tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng và đáp ứng của từng bệnh nhân, bao gồm cả sự dung nạp thuốc.

Trẻ em

Cấy ghép tạng

Dùng liều giống như người lớn.

Các chỉ định khác

Dùng liều giống như người lớn.

Trẻ em thừa cân

Trẻ em được coi là thừa cân có thể dùng mức liều cao ở cuối khoảng liều cho phép và phải theo dõi chặt chẽ đáp ứng với điều trị của trẻ.

Người lớn tuổi

Kinh nghiệm sử dụng azathioprin cho bệnh nhân cao tuổi còn hạn chế. Mặc dù dữ liệu hiện có không cung cấp bằng chứng cho thấy tỷ lệ tác dụng phụ ở bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với

8542

ÔNG T
HIỆM H
C PH
ME

P HỒ

những bệnh nhân khác được điều trị bằng azathioprin, nên theo dõi chức năng thận và gan, và xem xét giảm liều nếu có suy giảm.

Bệnh nhân suy thận

Vì dược động học của azathioprin chưa được nghiên cứu nhiều ở người suy thận nên không có khuyến cáo về liều lượng cụ thể. Vì suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến việc đào thải azathioprin và các chất chuyển hóa của nó chậm hơn, nên cần cân nhắc giảm liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận và theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến liều dùng.

Bệnh nhân suy gan

Vì dược động học của azathioprin chưa được nghiên cứu nhiều ở người suy gan nên không có khuyến cáo về liều lượng cụ thể. Vì suy giảm chức năng gan có thể dẫn đến việc đào thải azathioprin và các chất chuyển hóa của nó chậm hơn, nên cần cân nhắc giảm liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan và theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến liều dùng.

Bệnh nhân bị thiếu hụt enzym TPMT di truyền

Những bệnh nhân có ít hoặc không có enzym thiopurine S-methyltransferase (TPMT) có nguy cơ cao bị ngộ độc azathioprin nghiêm trọng từ liều azathioprin thông thường và thường phải giảm liều tối đa. Liều khởi đầu tối ưu cho bệnh nhân thiếu hụt enzym TPMT đồng hợp tử chưa được xác định. Hầu hết bệnh nhân thiếu TPMT dị hợp tử có thể dung nạp liều azathioprin được khuyến cáo, nhưng một số có thể phải giảm liều.

Tương tác với các thuốc khác

Khi sử dụng đồng thời các chất ức chế xanthin oxidase như allopurinol và azathioprin, chỉ dùng 25% liều azathioprin thông thường vì allopurinol làm giảm tốc độ chuyển hóa azathioprin.

Bệnh nhân đột biến gen NUDT15

Bệnh nhân có gen NUDT15 đột biến di truyền có nguy cơ bị ngộ độc nặng với azathioprin. Những bệnh nhân này phải được giảm liều; đặc biệt là những người đột biến gen đồng hợp tử NUDT15. Kiểm tra kiểu gen của các bệnh nhân đột biến gen NUDT15 nên được xem xét trước khi bắt đầu dùng azathioprin. Trong mọi trường hợp, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu.

Đường dùng: Uống.

Cách dùng: Azathioprin có thể được dùng với thức ăn hoặc khi bụng đói và nên cố định cách dùng. Một số bệnh nhân cảm thấy buồn nôn khi lần đầu tiên dùng azathioprin. Với đường uống, cảm giác buồn nôn dường như thuyên giảm khi uống thuốc sau bữa ăn. Tuy nhiên, dùng viên nén azathioprin sau bữa ăn có thể làm giảm hấp thu qua đường uống, do đó nên xem xét việc theo dõi hiệu quả điều trị sau khi dùng theo cách này (xem mục *Tác dụng không mong muốn*).

Không dùng chung với sữa hoặc thực phẩm có sữa. Nên uống thuốc sau khi uống sữa hoặc thực phẩm chứa sữa từ 1 đến 2 giờ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với azathioprin hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Người có dị ứng với 6-mercaptopurin nên thông báo cho bác sĩ biết vì có thể bị dị ứng với azathioprin.



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Việc chủng ngừa bằng cách sử dụng vắc-xin sống có khả năng gây nhiễm cho người bị suy giảm miễn dịch. Do đó, bệnh nhân không được tiêm vắc-xin sống cho đến ít nhất 3 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng azathioprin.

Không nên dùng đồng thời ribavirin và azathioprin. Ribavirin có thể làm giảm hiệu quả và tăng độc tính của azathioprin.

Theo dõi

Có những nguy cơ tiềm ẩn trong việc sử dụng azathioprin, vì vậy chỉ nên kê đơn nếu bệnh nhân có thể được theo dõi đầy đủ về các phản ứng có hại trong suốt thời gian điều trị.

Cần đặc biệt chú ý theo dõi đáp ứng huyết học và giảm liều duy trì đến mức tối thiểu cần thiết cho đáp ứng lâm sàng.

Trong 8 tuần đầu điều trị, nên kiểm tra công thức máu đầy đủ, bao gồm cả tiểu cầu, nên kiểm tra hàng tuần hoặc thường xuyên hơn nếu sử dụng liều cao hoặc nếu có rối loạn thận và/hoặc gan nặng. Tần suất kiểm tra công thức máu có thể giảm sau khi tình trạng của bệnh nhân đã ổn định, nhưng vẫn phải kiểm tra công thức máu lặp lại hàng tháng, hoặc ít nhất trong khoảng thời gian không quá 3 tháng.

Khi có bất kỳ dấu hiệu công thức máu giảm bất thường, nên ngưng dùng azathioprin ngay lập tức vì bạch cầu và tiểu cầu có thể tiếp tục giảm sau khi ngừng thuốc.

Cần hướng dẫn cho bệnh nhân dùng azathioprin báo cáo ngay lập tức khi có bất kỳ dấu hiệu nào về nhiễm khuẩn, bầm tím hoặc chảy máu bất thường hoặc các biểu hiện khác của suy tủy xương. Suy tủy xương có thể hồi phục nếu ngưng dùng azathioprin kịp thời.

Azathioprin gây độc cho gan và nên theo dõi các xét nghiệm chức năng gan thường xuyên trong quá trình điều trị, nhất là ở những người có bệnh gan từ trước hoặc đang điều trị bằng thuốc khác cũng gây độc cho gan. Bệnh nhân nên ngưng sử dụng azathioprin ngay lập tức nếu thấy vàng da.

Ở những bệnh nhân bị thiếu hụt di truyền enzym thiopurin methyltransferase (TPMT) có thể nhạy cảm bất thường với tác dụng ức chế tủy xương của azathioprin và dễ bị suy tủy xương ngay sau khi bắt đầu điều trị bằng azathioprin. Vấn đề này có thể trở nên trầm trọng hơn khi dùng chung với các thuốc ức chế TPMT như olsalazin, mesalazin hoặc sulfasalazin. Ngoài ra, đã có báo cáo ở những bệnh nhân bị thiếu hụt enzym TPMT bị bệnh bạch cầu thứ phát và loạn sản tủy khi dùng 6-mercaptopurin (chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprin) kết hợp với các chất độc tế bào khác. Đã có những xét nghiệm xác định sự thiếu hụt TPMT, mặc dù những xét nghiệm này không được chứng minh là xác định chính xác tất cả bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc nặng. Vì vậy việc theo dõi chặt chẽ công thức máu vẫn cần thiết. Nên giảm liều azathioprin khi kết hợp với các thuốc có tác dụng ức chế tủy xương.

Quá mẫn

Những bệnh nhân nghi ngờ có phản ứng quá mẫn với 6-mercaptopurin không nên sử dụng azathioprin và tiền chất của nó. Chỉ cho bệnh nhân dùng azathioprin khi có các kết quả xét nghiệm dị ứng âm tính.



Bệnh nhân đột biến gen NUDT15

Bệnh nhân có gen NUDT15 đột biến di truyền có nguy cơ cao bị ngộ độc azathioprin nặng ngay từ liều thông thường, chẳng hạn như giảm bạch cầu và rụng tóc. Họ thường phải được giảm liều, đặc biệt là ở những người có gen NUDT15 đột biến ở dạng đồng hợp tử. Tần suất bị đột biến gen NUDT15 c.415C> T có sự khác biệt về sắc tộc, xấp xỉ 10% ở người Đông Á, 4% ở người Tây Ban Nha, 0,2% ở người Châu Âu và 0% ở người châu Phi. Trong mọi trường hợp, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu.

Suy thận và/hoặc gan

Thận trọng khi dùng azathioprin ở bệnh nhân suy thận và/hoặc suy gan. Cần cân nhắc giảm liều khởi đầu ở những bệnh nhân này và phải theo dõi cẩn thận đáp ứng huyết học.

Hội chứng Lesch-Nyhan

Bằng chứng hạn chế cho thấy azathioprin không có lợi cho những bệnh nhân bị thiếu hụt hypoxanthin- guanin- phosphoribosyltransferase (hội chứng Lesch-Nyhan). Do đó, những bệnh nhân này không nên dùng azathioprin.

Thuốc chẹn thần kinh cơ

Cần thận trọng đặc biệt khi dùng azathioprin đồng thời với thuốc chẹn thần kinh cơ như atracurium, rocuronium, cisatracurium hoặc suxamethonium (cũng được gọi là succinylcholin). Bác sĩ gây mê nên kiểm tra xem bệnh nhân có dùng azathioprin trước khi phẫu thuật hay không.

Đột biến

Bất thường nhiễm sắc thể đã được chứng minh ở cả bệnh nhân nam và nữ được điều trị bằng azathioprin. Rất khó để đánh giá vai trò của azathioprin trong sự phát triển của những bất thường này. Các bất thường về nhiễm sắc thể biến mất theo thời gian, đã được chứng minh ở các tế bào lympho từ thể hệ con của những bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin. Ngoại trừ những trường hợp cực kỳ hiếm gặp, không có bằng chứng vật lý rõ ràng nào về sự bất thường được quan sát thấy ở thể hệ con của những bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin.

Azathioprin và tia cực tím có bước sóng dài đã được chứng minh là có tác dụng hiệp đồng ở những bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin đối với một số các rối loạn.

Khả năng gây ung thư

Bệnh nhân đang điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch, bao gồm azathioprin, có nguy cơ cao bị các rối loạn tăng sinh bạch huyết và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ung thư da (u ác tính và không phải u ác tính), sarcoma (Kaposi và không phải Kaposi), ung thư cổ tử cung. Nguy cơ gia tăng dường như liên quan đến mức độ và thời gian ức chế miễn dịch. Việc ngừng dùng các liệu pháp ức chế miễn dịch có thể làm thoái triển một phần chứng rối loạn tăng sinh bạch huyết.

Do đó, phác đồ điều trị có chứa nhiều chất ức chế miễn dịch (bao gồm cả thiopurin) nên được sử dụng thận trọng, vì điều này có thể dẫn đến rối loạn tăng sinh bạch huyết, một số trường hợp tử vong đã được báo cáo. Việc kết hợp dùng nhiều loại thuốc ức chế miễn dịch, làm tăng nguy cơ rối loạn tăng sinh bạch huyết liên kết với virus Epstein-Barr (EBV).

Bệnh nhân dùng nhiều thuốc ức chế miễn dịch có thể có nguy cơ bị ức chế miễn dịch quá mức, do đó liệu pháp này nên được duy trì ở mức thấp nhất có hiệu quả.

95421
CÔNG TY
THIÊN HƯ
ĐC PH
ME
P HỒ

Đã nhận được báo cáo về u lympho tế bào T ở gan khi azathioprin được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc kháng TNF hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác. Hầu hết các trường hợp được báo cáo xảy ra ở những bệnh nhân bị viêm ruột IBD, một vài trường hợp được báo cáo bên ngoài nhóm bệnh nhân này.

Hội chứng kích hoạt đại thực bào (MAS) là một rối loạn hệ thống, đe dọa đến tính mạng, thường nặng hơn ở những bệnh nhân có tình trạng tự miễn dịch, đặc biệt là với bệnh viêm ruột (IBD), tình trạng này trầm trọng hơn khi sử dụng azathioprin. Nếu MAS xảy ra hoặc nghi ngờ, nên đánh giá và điều trị càng sớm càng tốt, và nên ngừng điều trị bằng azathioprin. Các bác sĩ nên chú ý đến các triệu chứng của nhiễm trùng như EBV và cytomegalovirus (CMV), vì đây là những yếu tố khởi phát MAS.

Nhiễm virus Varicella Zoster (VZV; thủy đậu và zona) có thể trở nên nghiêm trọng trong quá trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Trước khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế miễn dịch, bác sĩ nên kiểm tra xem bệnh nhân có tiền sử nhiễm virus VZV hay không. Thử nghiệm huyết thanh học có thể xác định phơi nhiễm trước đó. Những bệnh nhân không có tiền sử phơi nhiễm nên tránh tiếp xúc với những người bị bệnh thủy đậu hoặc zona. Nếu bệnh nhân tiếp xúc với virus VZV, phải đặc biệt cẩn thận để tránh mắc phải bệnh thủy đậu hoặc zona, và có thể cân nhắc việc chủng ngừa thụ động với varicella-zoster immunoglobulin (VZIG). Nếu bệnh nhân bị nhiễm VZV, cần thực hiện các biện pháp thích hợp, bao gồm điều trị kháng virus và chăm sóc hỗ trợ.

PML là một bệnh nhiễm trùng cơ hội do virus JC gây ra, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azathioprin cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng PML, cần ngưng dùng azathioprin cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác ngay và tiến hành đánh giá, chẩn đoán điều trị.

Người mang virus viêm gan B (được định nghĩa là bệnh nhân dương tính với kháng nguyên bề mặt viêm gan B [HBsAg] trong hơn sáu tháng), hoặc bệnh nhân nhiễm HBV trước đây, có nguy cơ tái kích hoạt sao chép HBV khi dùng azathioprin hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác, với sự gia tăng HBV DNA huyết thanh và ALT mà không có triệu chứng. Có thể điều trị dự phòng bằng thuốc kháng HBV đường uống.

Nếu dùng đồng thời allopurinol, oxipurinol và/hoặc thiopurinol với azathioprin, thì phải giảm liều azathioprin xuống còn một phần tư liều ban đầu (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Cần thận trọng đặc biệt khi dùng azathioprin đồng thời với thuốc tác dụng lên thần kinh cơ như tubocurarin hoặc succinylcholin vì có thể làm tăng cường chẹn thần kinh cơ bởi các chất khử

cực như succinylcholin. Bệnh nhân nên thông báo cho bác sĩ gây mê về việc điều trị với azathioprin của họ trước khi phẫu thuật.

Lactose

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng cho phụ nữ có thai

Azathioprin và các chất chuyển hóa của thuốc qua được nhau thai, không nên dùng azathioprin cho bệnh nhân đang mang thai hoặc dự định mang thai mà không đánh giá cẩn thận giữa nguy cơ và lợi ích.

Bằng chứng về khả năng gây quái thai của azathioprin ở người là không rõ ràng. Nhưng cũng như các hóa trị liệu gây độc tế bào, nên khuyến cáo các biện pháp tránh thai đầy đủ khi đang dùng azathioprin.

Đã có báo cáo về trường hợp sinh non và nhẹ cân sau khi người mẹ dùng azathioprin, đặc biệt là khi kết hợp với corticosteroid. Cũng có báo cáo về sảy thai tự nhiên sau khi người cha hoặc người mẹ dùng thuốc.

Giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo khi có mẹ dùng azathioprin trong suốt thai kỳ. Cần lưu ý thêm việc theo dõi huyết học trong suốt thời kỳ mang thai.

Sử dụng cho bà mẹ đang cho con bú

6-Mercaptopurin đã được xác định có trong sữa non và sữa mẹ của phụ nữ được điều trị bằng azathioprin. Dữ liệu hiện có cho thấy mức bài tiết trong sữa mẹ thấp. Từ những dữ liệu hạn chế sẵn có, nguy cơ ảnh hưởng đối với trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ được coi là khó xảy ra nhưng không thể loại trừ. Vì vậy, phụ nữ đang dùng azathioprin nên tránh cho con bú trừ khi lợi ích mang lại nhiều hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Nếu quyết định cho con bú sữa mẹ, trẻ cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ức chế miễn dịch như giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, nhiễm độc gan, viêm tụy hoặc các triệu chứng khác do 6-mercaptopurin vì 6-mercaptopurin là một chất ức chế miễn dịch mạnh.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Thực phẩm, sữa và các sản phẩm từ sữa

Sử dụng azathioprin với thức ăn có thể làm giảm hấp thu thuốc với lượng nhỏ nhưng không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng. Do đó, azathioprin có thể được uống trong bữa ăn hoặc lúc đói, và bệnh nhân nên có thời điểm dùng thuốc cố định. Không nên uống thuốc với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa vì chúng có chứa xanthin oxidase, một enzym chuyển hóa 6 – mercaptopurin và do đó có thể dẫn đến giảm nồng độ 6 – mercaptopurin trong huyết tương, làm giảm tác dụng của azathioprin.



Vắc-xin

Hoạt động ức chế miễn dịch của azathioprin có thể dẫn đến phản ứng không điển hình và có khả năng gây hại đối với vắc-xin sống. Do đó, bệnh nhân không nên tiêm vắc-xin sống cho đến ít nhất 3 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng azathioprin.

Giảm đáp ứng đối với vắc-xin chết và vắc-xin viêm gan B đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị kết hợp giữa azathioprin và corticosteroid.

Một nghiên cứu lâm sàng nhỏ đã chỉ ra rằng liều điều trị tiêu chuẩn của azathioprin không ảnh hưởng nghiêm trọng đến đáp ứng với vắc-xin phế cầu khuẩn đa giá, như được đánh giá trên cơ sở nồng độ trung bình của kháng thể đặc hiệu.

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời với azathioprin

Ribavirin: Ức chế enzym inosin monophosphat dehydrogenase (IMPDH), dẫn đến việc sản xuất 6-thioguanin nucleotid giảm. Suy tủy nghiêm trọng đã được báo cáo sau khi dùng đồng thời azathioprin và ribavirin. Do đó, không nên dùng đồng thời hai thuốc này.

Thuốc kim tế bào/ ức chế tủy: Nên tránh dùng đồng thời azathioprin với các thuốc kim tế bào, hoặc các thuốc có thể có tác dụng ức chế tủy, chẳng hạn như penicillamin. Đã có báo cáo lâm sàng về kết quả bất thường huyết học nghiêm trọng khi dùng đồng thời azathioprin và trimethoprim/sulfamethoxazol.

Đã có những trường hợp báo cáo cho thấy các bất thường về huyết học do sử dụng đồng thời azathioprin và thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Có ý kiến cho rằng cimetidin và indomethacin có tác dụng ức chế tủy, có thể tăng cường tác dụng khi dùng đồng thời với azathioprin.

Allopurinol/ oxipurinol/ thiopurinol và các chất ức chế xanthin oxidase khác: Hoạt động của enzym xanthin oxidase bị ức chế bởi allopurinol, oxipurinol và thiopurinol, dẫn đến giảm chuyển hóa axit 6-thioinosinic có hoạt tính sinh học thành axit 6-thiouric không có hoạt tính sinh học. Khi allopurinol, oxipurinol và/ hoặc thiopurinol được dùng đồng thời với 6-mercaptopurin hoặc azathioprin, liều lượng của 6-mercaptopurin và azathioprin nên giảm xuống 25% liều ban đầu.

Dựa trên dữ liệu phi lâm sàng, các chất ức chế xanthin oxidase khác, chẳng hạn như febuxostat, có thể kéo dài hoạt tính của azathioprin dẫn đến tăng tác dụng ức chế tủy xương. Không khuyến cáo dùng đồng thời các thuốc này vì không đủ dữ liệu để xác định việc giảm liều azathioprin thích hợp.

Aminosalicilat: Có bằng chứng *in vitro* và *in vivo* cho thấy các dẫn xuất aminosalicilat (ví dụ olsalazin, mesalazin hoặc sulfasalazin) ức chế enzym TPMT. Do đó, nên cân nhắc giảm liều azathioprin khi dùng đồng thời với các dẫn xuất aminosalicilat.

Methotrexat: (20 mg/m² đường uống) làm tăng AUC của 6-mercaptopurin lên khoảng 31% và methotrexat (2-5 g/m² tiêm tĩnh mạch) tăng AUC của 6-mercaptopurin tương ứng lên 69- 93%.

Infliximab: Bệnh nhân đang dùng azathioprin đã có mức tăng nhẹ 6-TGN (6-thioguanin nucleotid, một chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprin) và giảm số lượng bạch cầu trong những tuần đầu sau khi truyền infliximab, sau 3 tháng chỉ số này trở lại như ban đầu.



Thuốc chẹn thần kinh cơ

Có bằng chứng lâm sàng cho thấy azathioprin đối kháng với tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực như curar, d-tubocurarin và pancuronium. Azathioprin làm đảo ngược tác dụng chẹn thần kinh cơ bởi d-tubocurarin và làm tăng tác dụng chẹn thần kinh cơ bởi succinylcholin. Có sự khác biệt đáng kể về hiệu lực của sự tương tác này.

Ảnh hưởng của azathioprin với các thuốc khác

Thuốc chống đông máu: Sự ức chế tác dụng chống đông máu của warfarin và acenocoumarol đã được báo cáo khi dùng đồng thời với azathioprin; do đó, có thể cần dùng thuốc chống đông máu liều cao hơn. Khuyến cáo nên theo dõi các xét nghiệm đông máu chặt chẽ khi dùng đồng thời thuốc chống đông máu với azathioprin.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Đối với thuốc azathioprin, hiện nay chưa có đủ dữ liệu hỗ trợ xác định tần suất của các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn có thể khác nhau tùy thuộc liều lượng và chỉ định dùng thuốc.

Các phản ứng ngoại ý đã quan sát được bao gồm suy tủy xương, biểu hiện thường xuyên nhất là giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc thiếu máu; nhiễm virus, nấm và vi khuẩn; tổn thương gan đe dọa tính mạng; quá mẫn, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Tần suất được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và không rõ (chưa thể đánh giá được dựa trên dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan trong cơ thể	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa rõ
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm virus, nấm và vi khuẩn ở bệnh nhân ghép tạng dùng azathioprin kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác		Nhiễm virus, nấm và vi khuẩn ở các quần thể bệnh nhân khác		Các trường hợp PML liên quan đến virus JC đã được báo cáo sau khi sử dụng azathioprin kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác	
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u				Các khối u bao gồm rối loạn tăng sinh hệ bạch huyết, ung thư da (u ác tính và u		U lympho tế bào T ở gan

nang và polyp)				không ác tính), sarcoma (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và loạn sản tủy		
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Suy tủy xương, giảm bạch cầu	Giảm tiểu cầu	Thiếu máu	Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, giảm sản hồng cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn		Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất					Viêm phổi có hồi phục	
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn	Viêm tụy		Bệnh viêm đại tràng, viêm ruột thừa và thủng ruột được báo cáo ở bệnh nhân ghép tạng, tiêu chảy nặng ở nhóm bệnh nhân viêm ruột	
Rối loạn gan mật			Ứ mật	Tổn thương gan đe dọa tính mạng		



Xét nghiệm			Kiểm tra chức năng gan bất thường			
Rối loạn da và mô dưới da				Rụng tóc từng mảng		Bệnh da liễu bạch cầu trung tính kèm sốt cấp tính (hội chứng Sweet), nhạy cảm với ánh sáng

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng

Bệnh nhân dùng azathioprin đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, đặc biệt là corticosteroid, cho thấy tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm khuẩn do virus, nấm và vi khuẩn, bao gồm nhiễm khuẩn nặng hoặc không điển hình và tái hoạt với VZV, viêm gan B và các tác nhân lây nhiễm khác.

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)

Nguy cơ phát triển u lympho không Hodgkin và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ung thư da (u ác tính và không phải ác tính), sarcoma (Kaposi và không phải Kaposi), ung thư cổ tử cung, tăng lên ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt là ở những bệnh nhân cấy ghép đang được điều trị tích cực và liệu pháp như vậy nên được duy trì ở mức hiệu quả thấp nhất. Tăng nguy cơ phát triển bệnh u lympho không Hodgkin ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bị ức chế miễn dịch so với dân số chung dường như có liên quan ít nhất một phần đến chính căn bệnh này.

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và loạn sản tủy (một số liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể).

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

Azathioprin có thể liên quan đến tình trạng thoái hóa chức năng tủy xương, thường có hồi phục, liên quan đến liều lượng. Biểu hiện thường xuyên nhất là giảm bạch cầu, nhưng đôi khi cũng là thiếu máu và giảm tiểu cầu, hiếm gặp là mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản. Các vấn đề này xảy ra đặc biệt ở những bệnh nhân dễ bị nhiễm độc tủy, chẳng hạn như những bệnh nhân thiếu hụt enzym TPMT, suy thận hoặc suy gan và ở những bệnh nhân không giảm liều azathioprin khi được điều trị đồng thời bằng allopurinol.

Tăng thể tích trung bình và huyết sắc tố hồng cầu có hồi phục liên quan đến liệu pháp azathioprin. Thay đổi nguyên hồng cầu khổng lồ ở tủy xương cũng đã được quan sát thấy nhưng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ nghiêm trọng và giảm sản hồng cầu là hiếm.

Rối loạn hệ miễn dịch

Một số hội chứng lâm sàng khác nhau là biểu hiện đặc trưng của quá mẫn, thỉnh thoảng được mô tả sau khi dùng azathioprin. Các đặc điểm lâm sàng bao gồm khó chịu, chóng mặt, buồn nôn, tiêu chảy, sốt, rét run, ngoại ban, phát ban, ban đỏ nốt, viêm mạch, đau cơ, đau khớp, hạ huyết áp, rối loạn chức năng thận, rối loạn chức năng gan và ứ mật.



Trong nhiều trường hợp, việc thử lại đã xác nhận mối liên hệ với azathioprin.

Ngừng sử dụng azathioprin ngay lập tức và hỗ trợ tuần hoàn có thể giúp bệnh nhân phục hồi trong phần lớn các trường hợp.

Các bệnh lý tiềm ẩn góp phần gây ra những trường hợp tử vong rất hiếm được báo cáo.

Sau phản ứng quá mẫn với azathioprin, việc tiếp tục dùng thuốc nên được cân nhắc cẩn thận cho từng bệnh nhân.

Rối loạn tiêu hóa

Một số bệnh nhân cảm thấy buồn nôn khi lần đầu tiên dùng azathioprin, có thể giảm buồn nôn khi dùng thuốc sau bữa ăn. Tuy nhiên, sử dụng viên nén azathioprin sau bữa ăn có thể làm giảm hấp thu qua đường uống, do đó cần xem xét theo dõi hiệu quả điều trị sau khi dùng theo cách này.

Các biến chứng nghiêm trọng bao gồm viêm đại tràng, viêm ruột thừa và thủng ruột, đã được báo cáo ở những bệnh nhân ghép tạng được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, căn nguyên không được xác định rõ ràng và có thể liên quan đến corticosteroid liều cao. Tiêu chảy nặng tái phát đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bệnh viêm ruột bằng azathioprin. Cần lưu ý khả năng trầm trọng thêm các triệu chứng liên quan đến thuốc khi điều trị cho những bệnh nhân này.

Viêm tụy đã được báo cáo ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprin, đặc biệt là ở những bệnh nhân ghép thận và những người được chẩn đoán là mắc bệnh viêm ruột.

Rối loạn gan mật

Tình trạng ứ mật và suy giảm chức năng gan đôi khi được báo cáo liên quan đến liệu pháp azathioprin và thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị. Điều này có thể liên quan đến các triệu chứng của phản ứng quá mẫn.

Tổn thương gan hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng liên quan đến việc dùng azathioprin kéo dài đã được báo cáo chủ yếu ở bệnh nhân cấy ghép tạng. Các phát hiện mô học bao gồm giãn xoang gan, gan xung huyết, bệnh tắc tĩnh mạch và nốt tăng sinh tái tạo. Trong một số trường hợp, việc ngừng sử dụng azathioprin có thể cải thiện tạm thời hoặc hoàn toàn các triệu chứng của gan.

Rối loạn da và mô dưới da

Rụng tóc đã được báo cáo ở một số bệnh nhân dùng azathioprin và các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong nhiều trường hợp, vấn đề này được khắc phục tự nhiên mặc dù vẫn tiếp tục điều trị.

Trẻ em

Tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở trẻ em được cho là giống như ở người trưởng thành.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng và dấu hiệu

Nhiễm khuẩn, loét cổ họng, bầm tím và chảy máu không rõ nguyên nhân là những dấu hiệu chính của việc sử dụng quá liều azathioprin và dẫn đến suy tủy xương, có thể biểu hiện sau 9-



14 ngày dùng quá liều. Đã có báo cáo về một bệnh nhân uống quá liều 7,5 g azathioprin. Tác dụng độc hại tức thì của quá liều này là buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy, sau đó là giảm bạch cầu nhẹ và các bất thường nhẹ về chức năng gan. Tình trạng phục hồi không ổn định.

Cách xử trí

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên theo dõi chặt chẽ công thức máu và tiến hành các biện pháp hỗ trợ chung, có thể truyền máu nếu cần. Sử dụng than hoạt tính có thể không hiệu quả trong trường hợp quá liều azathioprin trừ khi thực hiện trong vòng 60 phút sau khi uống. Chưa rõ hiệu quả thẩm phân máu ở những bệnh nhân quá liều azathioprin mặc dù azathioprin có thể được thẩm tách một phần.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư và điều hòa miễn dịch

Mã ATC: L04AX01

Cơ chế hoạt động: Azathioprin là một dẫn xuất imidazol của 6-mercaptopurin (6-MP). Trong *in vivo*, azathioprin nhanh chóng chuyển hóa thành 6-MP và methylnitroimidazol. 6-MP dễ dàng đi qua màng tế bào và được chuyển hóa nội bào thành các đồng đẳng thiopurin, bao gồm axit thioinosinic là nucleotid có hoạt tính chính. Tỷ lệ chuyển hóa thay đổi giữa các cá thể. Nucleotid không đi qua màng tế bào nên không tuần hoàn trong dịch cơ thể. Bất kể 6-MP ở dạng trực tiếp hay dẫn xuất từ azathioprin *in vivo*, 6-MP được thải trừ chủ yếu dưới dạng chất oxy hóa không hoạt tính axit thiouric. Sự oxy hóa này được thực hiện bởi xanthin oxidase, một loại enzym bị ức chế bởi allopurinol. Hoạt tính của methylnitroimidazol chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, trong vài hệ thống, methylnitroimidazol dường như hỗ trợ cho hoạt động của azathioprin khi so với hoạt động của 6-MP. Không dự đoán được nồng độ trong huyết tương của azathioprin hoặc 6-MP cũng như hiệu quả hoặc độc tính của các hợp chất này.

Cơ chế tác dụng của thuốc vẫn chưa được xác định rõ ràng, một số cơ chế được đề nghị bao gồm:

1. Giải phóng 6-MP hoạt động như một chất chống lại sự chuyển hóa purin.
2. Khả năng khóa nhóm -SH bởi alkyl hóa.
3. Ức chế nhiều con đường trong quá trình sinh tổng hợp axit nucleic, do đó ngăn cản sự tăng sinh tế bào liên quan đến việc xác định và khuếch đại đáp ứng miễn dịch.
4. Làm hư hại axit deoxyribonucleic (DNA) thông qua sự kết hợp các đồng đẳng thiopurin.

Tác dụng dược lực học:

Do những cơ chế này, hiệu quả điều trị của azathioprin có thể chỉ rõ ràng sau vài tuần hoặc vài tháng điều trị.

Azathioprin có thể hấp thu tốt qua đường tiêu hóa trên.

Các nghiên cứu trên chuột cho thấy 35S-azathiopurin không có nồng độ cao bất thường trong các mô tế bào cụ thể, nồng độ 35S-azathiopurin rất ít trong não.

Nồng độ azathioprin và 6-mercaptopurin trong huyết tương không tương quan với hiệu quả điều trị hoặc độc tính của azathioprin.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu: Azathioprin được hấp thu tốt sau khi uống. Mặc dù không có nghiên cứu về tác dụng của thức ăn với azathioprin, nhưng các nghiên cứu dược động học với 6-mercaptopurin đã được tiến hành có liên quan đến azathioprin. Sinh khả dụng tương đối trung bình của 6-mercaptopurin thấp hơn khoảng 27% sau khi dùng cùng với thức ăn và sữa so với khi nhịn ăn qua đêm. 6-mercaptopurin không ổn định trong sữa do có sự hiện diện của xanthin oxidase (30% phân hủy trong vòng 30 phút) (xem mục *Liều dùng và cách dùng*). Azathioprin có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc khi bụng đói, nhưng bệnh nhân nên cố định phương pháp dùng. Không nên dùng azathioprin với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Sau khi uống 35S-azathioprin, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 1-2 giờ và thời gian bán thải là 4-6 giờ. Đây không phải là ước tính về thời gian bán thải của azathioprin, mà là thời gian đào thải khỏi huyết tương của azathioprin và các chất chuyển hóa của thuốc chứa 35S. Do azathioprin được chuyển hóa nhanh và nhiều nên chỉ một phần nhỏ hoạt độ phóng xạ đo được trong huyết tương là bao gồm thuốc chưa được chuyển hóa. Các nghiên cứu trong đó nồng độ trong huyết tương của azathioprin và 6-mercaptopurin được xác định sau khi tiêm tĩnh mạch azathioprin đã ước tính thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của azathioprin nằm trong khoảng 6-28 phút và của 6-mercaptopurin là 38-114 phút.

Phân bố: Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (Vdss) của azathioprin chưa được biết. Giá trị trung bình ($\pm$ SD) Vdss biểu kiến của 6-MP là 0,9 ($\pm$ 0,8) L/kg, mặc dù vấn đề này đang được nghiên cứu. 6-MP được đào thải khắp cơ thể (không chỉ trong gan).

Khoảng 30% azathioprin liên kết với protein.

Nồng độ của 6-MP trong dịch não tủy (CSF) thấp hoặc không đáng kể sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống 6-MP.

Chuyển hóa: Azathioprin chuyển hóa nhanh chóng và hầu hết trong cơ thể, chỉ một phần nhỏ hoạt độ phóng xạ của thuốc chưa chuyển hóa đo được trong huyết tương.

Thải trừ: Sau khi uống 100mg 35S-azathioprin, 50% chất có hoạt tính phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu trong 24 giờ và 12% trong phân sau 24 giờ. Trong nước tiểu, hợp chất chính là chất oxy hóa axit thiouric không có hoạt tính. Ít hơn 2% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng azathioprin hoặc 6-MP. Azathioprin có tỷ lệ thanh thải cao với tổng độ thanh thải lớn hơn 3L/phút ở những người tình nguyện bình thường. Không có dữ liệu về độ thanh thải thận hoặc thời gian bán thải của azathioprin. Độ thanh thải qua thận của 6-MP và thời gian bán thải của 6-MP lần lượt là 191 mL/phút/m² và 0,9 giờ.

Mercaptopurin, một chất chuyển hóa của azathioprin, đã được xác định trong sữa non và sữa mẹ của phụ nữ được điều trị bằng azathioprin.

Bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em - Trẻ thừa cân

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở Hoa Kỳ, 18 trẻ em (từ 3 đến 14 tuổi) được chia đều thành hai nhóm; với tỷ lệ cân nặng/chiều cao trên hoặc dưới bách phân vị thứ 75. Mỗi đứa trẻ được điều trị duy trì bằng 6-mercaptopurin và liều lượng được tính toán dựa trên diện tích bề mặt cơ thể. AUC trung bình (0- ∞) của 6-mercaptopurin ở nhóm trên bách phân vị thứ 75 thấp hơn 2,4 lần so với nhóm dưới bách phân vị thứ 75. Do đó, trẻ em thừa cân có thể cần dùng liều azathioprin cao hơn trong phạm vi liều lượng và nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng với điều trị (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Bệnh nhân suy thận

Các nghiên cứu với azathioprin cho thấy không có sự khác biệt về dược động học của 6-mercaptopurin ở bệnh nhân tăng urê huyết so với bệnh nhân ghép thận. Do có rất ít thông tin



về các chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprin ở bệnh nhân suy thận, nên cân nhắc giảm liều ở bệnh nhân suy thận (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

Azathioprin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó được loại bỏ bằng thẩm phân máu, với khoảng 45% các chất chuyển hóa có phóng xạ được loại bỏ trong quá trình thẩm phân kéo dài 8 giờ.

Bệnh nhân suy gan

Một nghiên cứu với azathioprin đã được thực hiện ở ba nhóm bệnh nhân ghép thận: bệnh nhân không mắc bệnh gan, bệnh nhân suy gan (nhưng không bị xơ gan), bệnh nhân suy gan và xơ gan. Nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ 6-mercaptopurin cao hơn 1,6 lần ở bệnh nhân suy gan (nhưng không xơ gan); cao hơn 6 lần ở bệnh nhân suy gan và xơ gan so với bệnh nhân không mắc bệnh gan. Vì vậy, nên cân nhắc giảm liều ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan (xem mục *Liều dùng và cách dùng*).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

BP

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

RPG LIFE SCIENCES LIMITED

3102/A, G.I.D.C. Estate, Ankleshwar-393002, Dist. Bharuch, Gujarat State, Ấn Độ

