

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HEPLAZAR 25/50

Viên nén bao phim Azathioprine 25 mg/50 mg



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc
Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất

Viên nén bao phim Azathioprine 25 mg: Azathioprine 25 mg

Viên nén bao phim Azathioprine 50 mg: Azathioprine 50 mg

Tá dược vừa đủ: Lactose monohydrate 200, microcrystalline cellulose 101, povidone K30, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, Vivacoat PA-1P-000 (thành phần: talc, titanium dioxide, hypromellose 6, polyethylene glycol 3350, polydextrose), Food yellow 13.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim Azathioprine 25 mg: Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

Viên nén bao phim Azathioprine 50 mg: Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên có rãnh.

CHỈ ĐỊNH

Azathioprine được sử dụng làm chất chống chuyển hóa ức chế miễn dịch, dùng riêng lẻ hoặc phối hợp với các thuốc (thường là các corticosteroid), các phương pháp ức chế miễn dịch khác. Hiệu quả điều trị chỉ thấy rõ sau vài tuần hoặc vài tháng và có thể giảm liều steroid, do đó làm giảm độc tính liên quan đến sử dụng corticosteroid liều cao và kéo dài. Azathioprine phối hợp với corticosteroid và/hoặc các phương pháp và thuốc ức chế miễn dịch khác, được chỉ định để kéo dài thời gian sống của các ca ghép tạng như ghép thận, tim và gan. Thuốc cũng làm giảm nhu cầu sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân ghép thận.

Azathioprine được chỉ định điều trị bệnh viêm ruột (IBD) (bệnh Crohn hoặc viêm đại tràng) vừa đến nặng ở bệnh nhân đang dùng liệu pháp corticosteroid, không dung nạp corticosteroid hoặc không đáp ứng với liệu pháp đầu tiên khác.

Azathioprine dùng riêng lẻ hoặc thường phối hợp với corticosteroid và/hoặc các thuốc và phương pháp khác, có lợi ích trên lâm sàng (có thể bao gồm giảm liều hoặc ngừng corticosteroid) ở các bệnh sau:

- Bệnh pemphigus vulgaris.
- Viêm khớp dạng thấp nặng.
- Lupus ban đỏ hệ thống.



- Viêm da cơ và viêm đa cơ.
- Viêm gan mạn hoạt động tự miễn.
- Viêm nút quanh động mạch.
- Thiếu máu tan máu tự miễn.
- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát mạn tính.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Ghép tạng

Tùy thuộc vào mức độ ức chế miễn dịch, có thể dùng liều lên đến 5 mg/kg cân nặng/ngày bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch vào ngày điều trị đầu tiên.

Khoảng liều duy trì từ 1 đến 4 mg/kg cân nặng/ngày, điều chỉnh theo yêu cầu lâm sàng và dung nạp huyết học.

Nên duy trì điều trị azathioprine, ngay cả khi dùng liều thấp vì có thể xảy ra nguy cơ thải ghép.

Chỉ định khác

Liều bắt đầu từ 1 đến 3 mg/kg cân nặng/ngày và có thể điều chỉnh trong giới hạn này, tùy theo đáp ứng lâm sàng (có thể không rõ ràng trong vài tuần hoặc vài tháng) và dung nạp huyết học.

Khi đáp ứng điều trị rõ ràng, nên giảm liều duy trì đến mức thấp nhất thích hợp để duy trì đáp ứng. Nếu tình trạng bệnh nhân không cải thiện trong vòng 3 tháng, xem xét ngừng azathioprine. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân IBD, thời gian điều trị ít nhất 12 tháng và đáp ứng lâm sàng không rõ ràng cho đến khi sau 3 - 4 tháng điều trị.

Liều duy trì có thể trong khoảng từ dưới 1 mg/kg cân nặng/ngày đến 3 mg/kg cân nặng/ngày, dựa vào tình trạng lâm sàng và đáp ứng của từng bệnh nhân, bao gồm dung nạp huyết học.

Trẻ em

Ghép tạng

Liều dùng ở trẻ em tương tự như người lớn.

Chỉ định khác

Liều dùng ở trẻ em tương tự như người lớn.

Trẻ thừa cân

Trẻ thừa cân có thể yêu cầu điểm cuối của khoảng liều cao hơn, do đó khuyến cáo theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị.

Người cao tuổi

Kinh nghiệm sử dụng azathioprine ở người cao tuổi còn hạn chế. Dữ liệu sẵn có không cung cấp bằng chứng cho thấy tỷ lệ tác dụng không mong muốn ở người cao tuổi cao hơn các bệnh nhân khác dùng azathioprine, nên theo dõi chức năng thận và gan, xem xét giảm liều nếu bị suy giảm.

Suy thận

Dược động học của azathioprine chưa nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận, nên không có khuyến cáo liều lượng cụ thể. Suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến thải trừ azathioprine

và các chất chuyển hóa chậm hơn, nên cân nhắc giảm liều khởi đầu ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Theo dõi liều dùng liên quan đến các tác dụng có hại.

Bệnh nhân thiếu hụt TPMP

Bệnh nhân ít hoặc không có di truyền hoạt tính thiopurine S-methyltransferase (TPMT) làm tăng nguy cơ nhiễm độc azathioprine nặng ở liều thông thường của azathioprine và thường phải giảm liều đáng kể. Liều khởi đầu tối ưu cho bệnh nhân thiếu đồng hợp tử chưa được xác định. Hầu hết bệnh nhân thiếu TPMT dị hợp tử có thể dung nạp liều azathioprine được khuyến cáo, nhưng một số trường hợp phải giảm liều.

Tương tác với các thuốc khác

Khi sử dụng đồng thời azathioprine và các chất ức chế xanthine oxidase như allopurinol, chỉ dùng 25% liều thông thường của azathioprine vì những thuốc này làm giảm tốc độ dị hóa của azathioprine.

Bệnh nhân có biến thể NUDT 15

Bệnh nhân có gen NUDT 15 đột biến di truyền làm tăng nguy cơ bị ngộ độc azathioprine nặng. Những bệnh nhân này thường phải giảm liều, đặc biệt những bệnh nhân mang đồng hợp tử biến thể NUDT15. Có thể xem xét kiểm tra kiểu gen của biến thể NUDT15 trước khi bắt đầu điều trị bằng azathioprine. Trong mọi trường hợp, cần theo dõi chặt chẽ công thức máu.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Khi bệnh nhân không uống được, có thể tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, nên ngừng ngay khi có thể dung nạp bằng đường uống.

Azathioprine có thể dùng lúc đói hoặc cùng với thức ăn, nhưng bệnh nhân nên chuẩn hóa cách dùng. Một số bệnh nhân buồn nôn khi lần đầu tiên dùng azathioprine. Uống thuốc sau bữa ăn có thể giảm cảm giác buồn nôn. Tuy nhiên, uống azathioprine sau khi ăn có thể giảm hấp thu, do đó nên theo dõi hiệu quả điều trị sau khi dùng.

Không được dùng với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa. Azathioprine nên sử dụng ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi uống sữa hoặc các sản phẩm từ sữa.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân mẫn cảm với 6-mercaptopurine.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tạo miễn dịch bằng cách sử dụng vaccin sống có khả năng gây nhiễm trùng ở người bị suy giảm miễn dịch. Do đó, không khuyến cáo tiêm vaccin sống cho đến ít nhất 3 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng azathioprine.

Không sử dụng đồng thời ribavirin và azathioprine. Ribavirin có thể làm giảm hiệu quả và tăng độc tính của azathioprine.

Theo dõi

Có những nguy cơ tiềm ẩn trong khi sử dụng azathioprine. Chỉ sử dụng thuốc khi bệnh nhân đã được kiểm tra đầy đủ các tác dụng độc tính trong thời gian điều trị.

Đặc biệt theo dõi công thức máu và giảm liều duy trì xuống mức tối thiểu cần thiết cho đáp ứng lâm sàng.

Trong tám tuần điều trị đầu tiên, nên kiểm tra công thức máu đầy đủ bao gồm tiểu cầu, theo tuần hoặc thường xuyên hơn nếu dùng liều cao hoặc có rối loạn thận và/hoặc gan nặng. Tần suất kiểm tra công thức máu có thể giảm sau khi điều trị, nhưng khuyến cáo nên theo dõi công thức máu đầy đủ lặp lại hàng tháng hoặc ít nhất trong khoảng thời gian không quá 3 tháng.

Khi công thức máu có các dấu hiệu giảm bất thường đầu tiên, nên ngừng thuốc ngay lập tức vì bạch cầu và tiểu cầu có thể tiếp tục giảm sau khi ngừng điều trị.

Hướng dẫn bệnh nhân đang dùng azathioprine nên báo cáo ngay khi có bất kỳ dấu hiệu nào của nhiễm trùng, bầm tím, chảy máu bất thường hoặc các biểu hiện khác của tủy xương. Úc chế tủy xương có thể phục hồi nếu ngừng azathioprine sớm.

Azathioprine gây độc gan, các xét nghiệm chức năng gan nên được theo dõi thường xuyên trong quá trình điều trị. Bệnh nhân có bệnh gan trước đó hoặc đang điều trị bằng liệu pháp gây độc cho gan khác nên theo dõi thường xuyên hơn.

Nếu xuất hiện vàng da nên ngừng azathioprine ngay lập tức.

Bệnh nhân thiếu hụt enzym thiopurine methyltransferase (TPMT) do di truyền, có thể nhạy cảm bất thường với tác dụng ức chế tủy xương của azathioprine và dễ bị suy tủy xương nhanh chóng sau khi bắt đầu điều trị bằng azathioprine. Tình trạng này có thể trở nên trầm trọng hơn khi dùng chung với các thuốc ức chế TPMT như olsalazine, mesalazine hoặc sulfasalazine. Ngoài ra, đã có báo cáo về mối liên quan có thể có giữa giảm hoạt tính TPMT với bệnh bạch cầu thứ phát và loạn sản tủy ở bệnh nhân dùng 6-mercaptopurine (chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprine) trong kết hợp với các chất độc tế bào khác. Một số phòng thí nghiệm cho xét nghiệm kiểm tra về sự thiếu hụt TPMT, mặc dù những xét nghiệm này không phát hiện tất cả các bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc nặng. Vì vậy, vẫn cần thiết theo dõi chặt chẽ công thức máu. Có thể giảm liều azathioprine khi phối hợp với các thuốc khác có độc tính chính hoặc phụ là suy tủy xương.

Quá mẫn

Bệnh nhân nghi ngờ đã có phản ứng quá mẫn với 6-mercaptopurine trước đó không nên sử dụng tiền chất của nó azathioprine và ngược lại, trừ khi bệnh nhân đã được xác định quá mẫn với thuốc bằng các xét nghiệm dị ứng và âm tính với thuốc còn lại.

Bệnh nhân có biến thể NUDT15

Bệnh nhân có gen NUDT15 đột biến di truyền làm tăng nguy cơ nhiễm độc azathioprine nghiêm trọng như rụng tóc và giảm bạch cầu sớm, ở liều thiopurine thông thường. Yêu cầu giảm liều, đặc biệt có đồng hợp tử biến thể NUDT15. Tần suất của NUDT15 c.415C > T có tỷ lệ khác nhau về chủng tộc, xấp xỉ 10% ở người Đông Á, 4% ở người gốc 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 gan và/hoặc suy thận

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

Hội chứng Lesch-Nyhan

Bằng chứng giới hạn cho thấy rằng azathioprine không có lợi ở những bệnh nhân bị thiếu hụt hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase (hội chứng Lesch-Nyhan). Do đó, không khuyến cáo sử dụng azathioprine ở những bệnh nhân có chuyển hóa bất thường này.

Đột biến

Những bất thường của nhiễm sắc thể đã được chứng minh ở cả bệnh nhân nam và nữ điều trị với azathioprine. Rất khó đánh giá vai trò của azathioprine trong sự xuất hiện những bất thường này.

Azathioprine và tia UV bước sóng dài có tác dụng hiệp đồng gây đột biến ở những bệnh nhân điều trị bằng azathioprine.

Ung thư

Bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch bao gồm azathioprine, có nguy cơ cao xuất hiện các bệnh tăng sinh lympho và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ung thư da (u sắc tố và không sắc tố), ung thư mô liên kết (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ. Nguy cơ xuất hiện bệnh gia tăng liên quan đến mức độ và thời gian của ức chế miễn dịch. Ngừng liệu pháp ức chế miễn dịch có thể làm giảm một phần chứng rối loạn tăng sinh lympho đã được báo cáo.

Thận trọng khi sử dụng phác đồ điều trị chứa nhiều chất ức chế miễn dịch (gồm thiopurine) vì có thể dẫn đến rối loạn tăng sinh lympho, đã ghi nhận một số trường hợp tử vong. Sự phối hợp của nhiều thuốc ức chế miễn dịch, làm tăng đồng thời nguy cơ rối loạn tăng sinh lympho liên quan đến virus *Epstein-Barr* (EBV).

Sử dụng nhiều thuốc ức chế miễn dịch có thể gây nguy cơ bị ức chế miễn dịch quá mức, do đó nên duy trì các điều trị này ở mức thấp nhất có hiệu quả.

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư da, nên hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV, mặc quần áo chống nắng và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao.

Đã có các báo cáo về u lympho tế bào T ở gan khi sử dụng azathioprine riêng lẻ hoặc phối hợp với các thuốc TNF hoặc chất ức chế miễn dịch khác. Mặc dù, hầu hết các trường hợp được báo cáo ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột (IBD) nhưng cũng có một số trường hợp xuất hiện ở các nhóm bệnh khác.

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) là một rối loạn đã biết, đe dọa đến tính mạng, có thể xuất hiện ở bệnh nhân có tình trạng tự miễn, đặc biệt với bệnh viêm ruột (IBD) và có khả năng tăng tính nhạy cảm cho tình trạng bệnh khi sử dụng azathioprine. Nếu phát hiện hoặc nghi ngờ MAS, nên đánh giá và điều trị càng sớm càng tốt, ngừng azathioprine. Bác sĩ nên chú ý đến các triệu chứng của nhiễm trùng như EBV và virus *Cytomegalo* (CMV), vì đây là những tác nhân gây ra MAS.

*Nhiễm trùng do virus *Varicella zoster**

Nhiễm trùng do virus *Varicella zoster* (VZV; tác nhân gây bệnh thủy đậu và zona) có thể trở nên trầm trọng hơn trong thời gian sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Thực hiện kiểm tra đặc biệt với những điều sau:

Trước khi bắt đầu sử dụng thuốc ức chế miễn dịch nên kiểm tra bệnh nhân có tiền sử bị VZV hay không. Xét nghiệm huyết thanh có thể có ích để xác định nhiễm trùng trước đó.

Bệnh nhân không có tiền sử bệnh nên tránh tiếp xúc với những người bị bệnh thủy đậu hoặc zona. Cần thận khi tiếp xúc với VZV để tránh bị nhiễm bệnh thủy đậu hoặc zona, có thể xem xét miễn dịch thụ động với globulin miễn dịch varicella-zoster (VZIG).

Bệnh nhân bị nhiễm VZV, thực hiện biện pháp thích hợp bao gồm điều trị kháng virus và chăm sóc hỗ trợ.

Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML)

Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển là một bệnh nhiễm trùng cơ hội do virus JC gây ra, đã có báo cáo ở bệnh nhân dùng azathioprine cùng với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng đầu tiên gợi ý đến PML nên ngừng điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch và tiến hành đánh giá thích hợp để chẩn đoán xác định.

Viêm gan B

Bệnh nhân 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 có tiền sử nhiễm HBV, dùng các chất ức chế miễn dịch có nguy cơ tái hoạt tính sao chép HBV, nồng độ DNA và ALT HBV trong huyết thanh tăng không triệu chứng. Xem xét các hướng dẫn của Bộ Y tế bao gồm điều trị dự phòng bằng thuốc kháng HBV đường uống.

Thuốc ức chế thần kinh cơ

Cần chăm sóc đặc biệt khi sử dụng đồng thời azathioprine và các thuốc ức chế thần kinh cơ như asatracurium, rocuronium, cisatracurium hoặc suxamethonium (như succinylcholine). Bác sĩ nên kiểm tra bệnh nhân có sử dụng azathioprine trước khi phẫu thuật hay không.

Tá dược

Sản phẩm này có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, suy giảm toàn bộ lượng lactose hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng đặc hiệu của azathioprine lên khả năng sinh sản của người chưa được biết.

Phụ nữ có thai

Azathioprine và các chất chuyển hóa có thể truyền từ mẹ sang thai nhi qua nhau thai và màng ối đã được chứng minh.

Đánh giá cẩn thận nguy cơ và lợi ích khi dùng azathioprine cho bệnh nhân mang thai hoặc có khả năng mang thai trong tương lai gần.

Bằng chứng về khả năng gây quái thai của azathioprine ở người không rõ ràng. Như tất cả các phương pháp hóa trị gây độc tế bào, nên khuyến cáo các biện pháp tránh thai đầy đủ khi bạn tình đang dùng azathioprine.

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

Do độc tính gen tiềm ẩn của azathioprine, phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị azathioprine và một tháng sau khi kết thúc điều trị.

Khuyến cáo sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp ở nam giới, không nên có con trong thời gian dùng azathioprine và sau ba tháng kết thúc điều trị.

Đột biến

Các bất thường của nhiễm sắc thể hồi phục theo thời gian đã được chứng minh trong các tế bào lympho từ những người con của bệnh nhân điều trị với azathioprine. Trừ những trường hợp cực kỳ hiếm gặp, không có bằng chứng vật lý nào về sự bất thường được ghi nhận ở những người con của bệnh nhân điều trị với azathioprine. Azathioprine và tia UV bước sóng dài có tác dụng hiệp đồng gây đột biến ở những bệnh nhân điều trị bằng azathioprine.

Đã có báo cáo về trường hợp sinh non và sinh con nhẹ cân sau khi mẹ sử dụng azathioprine, đặc biệt trong kết hợp với corticosteroid. Cũng có những báo cáo về sảy thai tự nhiên sau khi mẹ hoặc bố dùng thuốc.

Giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu đã được báo cáo ở một tỷ lệ trẻ sơ sinh có mẹ dùng azathioprine trong thai kỳ. Khuyến cáo thận trọng hơn khi theo dõi huyết học trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Đã phát hiện 6-mercaptopurine có trong sữa non và sữa mẹ ở người mẹ điều trị bằng azathioprine. Dữ liệu sẵn có cho thấy nồng độ bài tiết trong sữa mẹ thấp. Từ dữ liệu hạn chế sẵn có, nguy cơ cho trẻ sơ sinh/nhũ nhi khó xảy ra nhưng không thể loại trừ.

Khuyến cáo phụ nữ dùng azathioprine nên tránh cho con bú trừ khi lợi ích vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn.

Theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu của ức chế miễn dịch, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, nhiễm độc gan, viêm tụy hoặc các triệu chứng khác khi tiếp xúc với 6-mercaptopurine của nhũ nhi nếu quyết định cho con bú sữa mẹ, vì 6-mercaptopurine là một chất ức chế miễn dịch mạnh.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có dữ liệu nào về ảnh hưởng của azathioprine đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Không thể dự đoán tác dụng bất lợi đối với các hoạt động này từ đặc tính dược lý của thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thức ăn, sữa và các sản phẩm từ sữa

Dùng azathioprine cùng với thức ăn có thể làm giảm nhẹ nồng độ toàn thân nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, có thể sử dụng azathioprine cùng với thức ăn hoặc lúc đói, nhưng bệnh nhân nên chuẩn hóa cách dùng. Không nên dùng với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa vì chúng có chứa xanthine oxidase, một loại enzym chuyển hóa 6-mercaptopurine và có thể dẫn đến giảm nồng độ 6-mercaptopurine trong huyết tương.

Vaccin

Hoạt tính ức chế miễn dịch của azathioprine có thể dẫn đến một đáp ứng không điển hình và có hại đối với vaccin sống. Khuyến cáo bệnh nhân không sử dụng vaccin sống cho đến ít nhất 3 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng azathioprine.

Khả năng đáp ứng giảm dần với vaccin bất hoạt cũng như với vaccin viêm gan B đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị phối hợp azathioprine và corticosteroid.

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

Tác dụng của các thuốc dùng đồng thời lên azathioprine

Ribavirin

Ribavirin ức chế enzym inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), dẫn đến giảm sản xuất 6-thioguanine nucleotide hoạt tính. Suy tủy xương nghiêm trọng đã được báo cáo sau khi dùng đồng thời azathioprine và ribavirin, do đó không nên sử dụng đồng thời.

Thuốc kim tế bào/ức chế tủy xương

Tránh dùng đồng thời các thuốc kim tế bào hoặc có tác dụng ức chế tủy xương như penicillamine khi có thể. Các báo cáo lâm sàng về tương tác của azathioprine và co-trimoxazole cho kết quả huyết học bất thường nghiêm trọng.

Đã có báo cáo về bất thường huyết học khi sử dụng đồng thời azathioprine và thuốc ức chế men chuyển.

Tác dụng ức chế tủy xương có thể tăng lên khi dùng cimetidine và indomethacin đồng thời với azathioprine.

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol và các chất ức chế xanthine oxidase khác

Hoạt tính xanthine oxidase bị ức chế bởi allopurinol, oxipurinol và thiopurinol dẫn đến giảm chuyển hóa acid 6-thioinosinic có hoạt tính sinh học thành acid 6-thiouric không có hoạt tính sinh học.

Khi dùng đồng thời allopurinol, oxipurinol và/hoặc thiopurinol với 6-mercaptopurine hoặc azathioprine, chỉ dùng 25% liều thông thường của 6-mercaptopurine hoặc azathioprine.

Dựa trên dữ liệu tiền lâm sàng, các thuốc ức chế xanthine oxidase như febuxostat có thể kéo dài hoạt tính của azathioprine, dẫn đến tăng cường ức chế tủy xương. Không khuyến cáo dùng đồng thời vì không đủ dữ liệu để xác định liều azathioprine cần giảm thích hợp.

Aminosalicylate

Bằng chứng *in vitro* và *in vivo* cho thấy các dẫn xuất aminosalicylate (như olsalazine, mesalazine hoặc sulfasalazine) ức chế enzym TPMT. Do đó, có thể cân nhắc dùng liều azathioprine thấp hơn khi sử dụng đồng thời với các dẫn xuất aminosalicylate.

Methotrexate

Methotrexate (20 mg/m² đường uống) làm AUC của 6-mercaptopurine tăng lên khoảng 31% và methotrexate (2 hoặc 5 g/m² đường tĩnh mạch) làm AUC của 6-mercaptopurine tăng lên tương ứng 69% và 93%.

Infliximab

Đã quan sát thấy có một tương tác giữa azathioprine và infliximab. Bệnh nhân đang dùng azathioprine liên tục làm nồng độ 6-TGN tăng thoáng qua (6-thioguanine nucleotide, một chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprine) và giảm số lượng bạch cầu trung bình trong những tuần đầu tiên sau khi truyền infliximab, trở lại mức trước đó sau 3 tháng.

Thuốc ức chế thần kinh cơ

Đã có bằng chứng lâm sàng về sự đối kháng tác dụng của azathioprine và thuốc giãn cơ không khử cực. Dữ liệu thực nghiệm cho thấy azathioprine đảo ngược quá trình ức chế

thần kinh cơ bởi các chất không khử cực và tăng cường quá trình ức chế thần kinh cơ được tạo ra bởi các chất khử cực.

Tác dụng của azathioprine lên các thuốc khác

Thuốc chống đông

Ức chế tác dụng chống đông của warfarin và acenocoumarol đã được báo cáo khi dùng đồng thời với azathioprine. Do đó, nên dùng liều thuốc chống đông cao hơn. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm chống đông máu khi sử dụng đồng thời với azathioprine.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Đối với azathioprine, hiện tại chưa có tài liệu lâm sàng nào có thể hỗ trợ cho việc xác định chính xác tần suất của các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn có thể khác nhau về tỷ lệ xảy ra tùy thuộc vào chỉ định.

Tác dụng có hại chính là suy tủy xương, tác dụng thường xuyên gặp 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.

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm virus, nấm và vi khuẩn ở bệnh nhân ghép tạng sử dụng azathioprine phối hợp với thuốc ức chế miễn dịch khác.
- Máu và hệ bạch huyết: Suy tủy xương, giảm bạch cầu.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

- Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu.
- Tiêu hóa: Buồn nôn.

Ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm virus, nấm và vi khuẩn ở những bệnh nhân khác.
- Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu.
- Hệ miễn dịch: Quá mẫn.
- Tiêu hóa: Viêm tụy.
- Gan mật: Ứ mật.
- Xét nghiệm: Các xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$)

- U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp): Các khối u bao gồm bệnh tăng sinh lympho, ung thư da (u sắc tố và không sắc tố), ung thư mô liên kết (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ, bệnh bạch cầu cấp dòng tủy và loạn sản tủy.
- Máu và hệ bạch huyết: Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, giảm sinh hồng cầu.
- Gan mật: Suy gan có thể tử vong.
- Da và mô dưới da: Rụng tóc.

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm virus JC liên quan đến PML được báo cáo khi sử dụng azathioprine phối hợp với các chất ức chế miễn dịch khác.

- Hệ miễn dịch: Hội chứng Stenvers-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc.
- Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm phổi hồi phục.
- Tiêu hóa: Viêm đại tràng, viêm túi thừa và thủng ruột được báo cáo ở bệnh nhân ghép tạng, tiêu chảy nặng ở nhóm bệnh viêm ruột.

Không rõ tần suất

- U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp): U lympho tế bào T ở gan.
- Da và mô dưới da: Bệnh da tăng bạch cầu đa nhân trung tính cấp tính (hội chứng Sweet), nhạy cảm ánh sáng.

Mô tả các phản ứng không mong muốn chọn lọc

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Bệnh nhân sử dụng azathioprine riêng lẻ hoặc phối hợp với các chất ức chế miễn dịch khác, đặc biệt corticosteroid, làm tăng nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng do virus, nấm và vi khuẩn, bao gồm nhiễm trùng nặng hoặc không điển hình, tái hoạt hóa VZV, viêm gan B và các tác nhân lây nhiễm khác.

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

Tăng nguy cơ xuất hiện u lympho không Hodgkin và các khối u ác tính khác, đặc biệt ung thư da (u sắc tố và không sắc tố), ung thư mô liên kết (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt ở những bệnh nhân ghép tạng đang được điều trị tấn công và nên duy trì liệu pháp này ở mức thấp nhất có hiệu quả. Nguy cơ xuất hiện u lympho không Hodgkin tăng ở những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ức chế miễn dịch so với nhóm bệnh ít liên quan đến căn bệnh này.

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

Máu và hệ bạch huyết

Azathioprine liên quan đến suy giảm chức năng tủy xương theo liều, có hồi phục, thường gặp nhất là giảm bạch cầu, nhưng cũng có thể ít gặp như thiếu máu và giảm tiểu cầu, hiếm gặp như mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản. Những tác dụng này đặc biệt xảy ra ở bệnh nhân dễ nhiễm độc tủy, như bệnh nhân thiếu TPMT, suy thận hoặc suy gan, không giảm liều azathioprine khi điều trị đồng thời với allopurinol.

Azathioprine liên quan đến tăng thể tích trung bình và nồng độ hemoglobin hồng cầu theo liều, hồi phục được. Những thay đổi về nguyên hồng cầu khổng lồ trong tủy xương cũng được quan sát thấy nhưng hiếm gặp giảm sinh hồng cầu và thiếu máu hồng cầu khổng lồ nặng.

Hệ miễn dịch

Một số triệu chứng lâm sàng khác nhau dường như là những đặc tính của quá mẫn sau khi dùng azathioprine dưới dạng viên nén hoặc tiêm. Các đặc điểm lâm sàng bao gồm suy nhược, chóng mặt, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt, rét run, ngoại ban, phát ban, hồng ban nút, 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, tái sử dụng liên quan đến azathioprine đã được xác nhận.

Ngừng azathioprine ngay lập tức và hỗ trợ tuần hoàn thích hợp có thể hồi phục trong đa số các trường hợp.

Các trường hợp tử vong rất hiếm gặp được báo cáo ở bệnh nhân có bệnh nền rõ ràng khác. Sau phản ứng quá mẫn của azathioprine dạng viên nén hoặc tiêm, sự cần thiết của việc tiếp tục dùng thuốc nên xem xét cẩn thận dựa trên cơ sở từng cá nhân.

Tiêu hóa

Một số bệnh nhân buồn nôn khi dùng azathioprine lần đầu. Uống thuốc sau bữa ăn có thể giảm bớt buồn nôn. Tuy nhiên, sử dụng azathioprine sau ăn có thể làm giảm hấp thu đường uống, do đó theo dõi hiệu quả điều trị sau khi dùng theo cách này.

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

Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân điều trị azathioprine được báo cáo viêm tụy, đặc biệt ở những bệnh nhân ghép thận và chẩn đoán mắc bệnh viêm ruột.

Gan mật

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

Tổn thương gan hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng liên quan đến sử dụng azathioprine kéo dài, chủ yếu ở bệnh nhân ghép tạng. Các phát hiện mô học bao gồm giãn mao mạch xoang, viêm gan xuất huyết, bệnh tắc tĩnh mạch và nốt tăng sản tái tạo. Trong một số trường hợp, ngừng azathioprine có thể cải thiện tạm thời hoặc vĩnh viễn về mô học và các triệu chứng của gan.

Da và mô dưới da

Rụng tóc được ghi nhận ở một số trường hợp bệnh nhân dùng azathioprine và thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong nhiều trường hợp, tình trạng bệnh có thể tự hồi phục mặc dù tiếp tục điều trị.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Những dấu hiệu chính của quá liều azathioprine bao gồm nhiễm trùng không rõ nguyên nhân, loét cổ họng, bầm tím và chảy máu, suy tủy xương có thể tác động mạnh nhất sau 9 đến 14 ngày. Những dấu hiệu này khi quá liều mạn tính thường xuất hiện hơn so với khi uống một liều duy nhất. Đã có báo cáo về bệnh nhân quá liều khi uống một liều azathioprine 7,5 g. Ảnh hưởng độc tính ngay lập tức của quá liều là buồn nôn, nôn và tiêu chảy, sau đó là giảm nhẹ bạch cầu và chức năng gan bất thường nhẹ. Các triệu chứng quá liều có thể phục hồi.

Cách xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên theo dõi chặt chẽ công thức máu và thực hiện các biện pháp hỗ trợ chung, cùng với truyền máu thích hợp nếu cần thiết. Các biện pháp tích

cực (như sử dụng than hoạt tính) có thể không hiệu quả trong trường hợp quá liều azathioprine trừ khi thực hiện trong vòng 60 phút sau khi uống.

Kiểm soát các chỉ định lâm sàng hoặc theo khuyến cáo của trung tâm chống độc quốc gia, nếu có sẵn.

Hiệu quả của thẩm tách máu ở những bệnh nhân dùng quá liều azathioprine chưa được biết, mặc dù azathioprine có thể thẩm tách được.

DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: L04AX01

Azathioprine là một dẫn xuất imidazole của 6-mercaptopurine (6-MP). *In vivo*, azathioprine phân giải nhanh thành 6-MP và gốc methylnitroimidazole. 6-MP dễ dàng đi qua màng tế bào và chuyển hóa nội bào thành một số chất tương tự thiopurine, bao gồm nucleotide có hoạt tính chính, acid thioinosinic. Tốc độ chuyển hóa của từng cá nhân thay đổi khác nhau. Nucleotide không đi qua màng tế bào và do đó không vào được các dịch cơ thể. Bất kỳ con đường nào đưa 6-MP vào cơ thể, trực tiếp hay dẫn xuất *in vivo* từ azathioprine đều được thải trừ chủ yếu dưới dạng acid thiouric oxy hóa không hoạt tính. Quá trình oxy hóa này được thực hiện bởi xanthine oxidase, một enzym bị ức chế bởi allopurinol. Cơ chế hoạt động của gốc methylnitroimidazole chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, trong một số hệ cơ chế nó làm thay đổi hoạt tính của azathioprine so với hoạt tính của 6-MP. Xác định nồng độ của azathioprine hoặc 6-MP trong huyết tương không có giá trị tiên lượng liên quan đến hiệu quả hoặc độc tính của các hợp chất này.

Chưa có cơ chế hoạt động rõ ràng, một số cơ chế được đề xuất bao gồm:

- Giải phóng 6-MP hoạt tính như chất chống chuyển hóa purine.
- Khả năng chặn nhóm -SH bằng alkyl hóa.
- Ức chế các con đường sinh tổng hợp acid nucleic, do đó ngăn chặn sự tăng sinh tế bào liên quan đến xác định và khuếch đại phản ứng miễn dịch.
- Gây gián đoạn DNA qua sự tổng hợp của purine thioanalogue.

Bởi vì những cơ chế này, hiệu quả điều trị của azathioprine chỉ rõ ràng sau vài tuần hoặc vài tháng điều trị.

Azathioprine dường như hấp thu tốt từ đường tiêu hóa trên.

Nghiên cứu trên chuột với ³⁵S-azathioprine cho thấy không có nồng độ lớn bất thường ở bất kỳ mô cụ thể nào và nồng độ ³⁵S-azathioprine trong não rất thấp.

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Azathioprine hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Mặc dù, chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thức ăn lên azathioprine, nhưng các nghiên cứu dược động học của 6-mercaptopurine liên quan đến azathioprine đã được thực hiện. Sinh khả dụng tương đối trung bình của 6-mercaptopurine thấp hơn khoảng 27% sau khi dùng cùng với thức ăn và sữa so với khi nhin ăn qua đêm. 6-mercaptopurine không bền trong sữa do sự có mặt của xanthine oxidase (phân hủy 30% trong vòng 30 phút). Azathioprine có thể dùng cùng với thức ăn hoặc khi

đói, nhưng bệnh nhân nên chuẩn hóa cách dùng. Không dùng cùng với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa.

Sau khi uống ^{35}S -azathioprine, hoạt độ phóng xạ trong huyết tương tối đa đạt sau 1 – 2 giờ và thời gian bán thải là 4 – 6 giờ. Đây không phải là thời gian bán thải ước tính của azathioprine, nhưng phản ánh sự đào thải ra khỏi huyết tương của azathioprine và các chất chuyển hóa chứa ^{35}S của thuốc. Do sự chuyển hóa nhanh và rộng của azathioprine, chỉ một phần nhỏ hoạt độ phóng xạ đo được trong huyết tương bao gồm thuốc chưa chuyển hóa. $T_{1/2}$ huyết tương trung bình đối với azathioprine trong khoảng 6 – 28 phút và đối với 6-mercaptopurine trong khoảng 38 – 114 phút sau khi dùng đường tiêm.

Azathioprine thải trừ chủ yếu qua thận dưới dạng acid 6-thiouric uric. 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazole cũng được phát hiện trong nước tiểu như một sản phẩm bài tiết nhỏ. Điều này chỉ ra rằng, thay vì azathioprine bị phân cắt bằng cách tấn công vào nhân ở vị trí thứ 5 của vòng nitroimidazole để tạo ra 6-mercaptopurine và 1-methyl-4-nitro-5-(S-glutathionyl)imidazole, một tỷ lệ nhỏ thuốc có thể bị phân cắt giữa nguyên tử S và vòng purin. Chỉ một lượng nhỏ của azathioprine ở liều sử dụng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa.

Chuyển hóa

Thiopurine S-Methyl Transferase (TPMT)

Hoạt tính TPMT liên quan nghịch với nồng độ dẫn xuất thioguanine nucleotide 6-mercaptopurine, nồng độ thioguanine nucleotide từ tế bào hồng cầu cao hơn dẫn đến giảm số lượng bạch cầu và bạch cầu trung tính nhiều hơn. Những người bị thiếu TPMT có nồng độ thioguanine nucleotide gây độc tế bào rất cao.

Xét nghiệm kiểu gen có thể xác định kiểu alen của bệnh nhân. Hiện tại, 3 alen—TPMT*2, TPMT*3A và TPMT*3C—chiếm khoảng 95% số cá thể có nồng độ TPMT hoạt tính giảm. Khoảng 0,3% (1:300) bệnh nhân có hai alen không chức năng (thiếu đồng hợp tử) của gen TPMT và có rất ít hoặc không có hoạt tính enzym có thể phát hiện được. Khoảng 10% bệnh nhân có một alen không chức năng TPMT (dị hợp tử) dẫn đến hoạt tính TPMT thấp hoặc trung bình và 90% số cá thể có hoạt tính TPMT bình thường với hai alen chức năng. Cũng có thể có một nhóm khoảng 2% có hoạt tính TPMT rất cao. Xét nghiệm kiểu hình, xác định nồng độ thiopurine nucleotide hoặc TPMT hoạt tính trong tế bào hồng cầu cũng có thể cung cấp thêm thông tin.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em – trẻ thừa cân

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở Mỹ, 18 trẻ em (từ 3 đến 14 tuổi) được chia đều thành hai nhóm: tỷ lệ cân nặng trên chiều cao trên hoặc dưới bách phân vị thứ 75. Mỗi đứa trẻ được điều trị duy trì bằng 6-mercaptopurine và liều lượng được tính toán dựa trên diện tích bề mặt cơ thể. AUC trung bình (0- ∞) của 6-mercaptopurine 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 yêu cầu điểm cuối của khoảng liều azathioprine cao hơn và khuyến cáo theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị.

Suy thận

Các nghiên cứu với azathioprine cho thấy không có sự khác biệt dược động học của 6-mercaptopurine ở bệnh nhân tăng urê máu so với bệnh nhân ghép thận. Vì còn ít thông tin về các chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprine ở người suy thận, nên cân nhắc giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Azathioprine và/hoặc các chất chuyển hóa được đào thải bằng thẩm tách máu, với khoảng 45% chất chuyển hóa có đánh dấu phóng xạ được lọc trong 8 giờ thẩm tách.

Suy gan

Một nghiên cứu với azathioprine đã được thực hiện trên ba nhóm bệnh nhân ghép thận: không bị bệnh gan, suy gan (nhưng không bị xơ gan), suy gan và xơ gan. Nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ 6-mercaptopurine cao hơn 1,6 lần ở bệnh nhân suy gan (nhưng không xơ gan) và cao hơn 6 lần ở bệnh nhân suy gan và xơ gan so với bệnh nhân không mắc bệnh gan. Do đó, nên cân nhắc giảm liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

JP.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh dược phẩm HERA

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.