

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

AZATHIOPRIN 50 MG

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim **AZATHIOPRIN 50 MG** chứa:

Thành phần hoạt chất:

Azathioprin 50 mg

Thành phần tá dược: lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể M101, polysorbat 80, BHA, natri starch glycolat, copovidon, magnesium stearat, natri lauryl sulfat, silicon dioxyd, HPMC E6, titan dioxyd, talc, PEG 4000, dầu thầu dầu, màu sunset yellow, màu quinolin yellow lake.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim

Viên nén tròn, bao phim màu vàng, một mặt có dập logo , mặt kia có dập gạch ngang.

3. CHỈ ĐỊNH

Azathioprin được sử dụng như một chất kháng chuyển hóa ức chế miễn dịch dùng đơn độc hoặc, thường gặp hơn, dùng phối hợp với các thuốc khác (thường là các corticosteroid) và các thủ thuật tác động lên đáp ứng miễn dịch. Hiệu quả điều trị có thể rõ ràng chỉ sau vài tuần hoặc vài tháng và có thể bao gồm cả làm giảm hoặc loại bỏ nhu cầu sử dụng steroid, do đó, làm giảm độc tính liên quan đến việc sử dụng liều cao, kéo dài corticosteroid.

Azathioprin phối hợp các corticosteroid và/ hoặc các thuốc hoặc thủ thuật ức chế miễn dịch khác được chỉ định để làm tăng khả năng sống sót của cơ quan được cấy ghép như thận, tim và gan; và để làm giảm nhu cầu corticosteroid của bệnh nhân ghép thận.

Azathioprin đơn trị hoặc phối hợp (hay dùng hơn) với các corticosteroid và/ hoặc các thuốc hoặc thủ thuật được sử dụng với lợi ích lâm sàng (có thể bao gồm giảm liều hoặc ngừng sử dụng corticosteroid) ở một số bệnh nhân có các tình trạng sau:

- Viêm khớp dạng thấp nặng.
- Lupus ban đỏ hệ thống.
- Viêm da cơ và viêm đa cơ.

- Viêm gan mạn tính tiến triển do tự miễn.
- Pemphigus thể thông thường.
- Viêm nút quanh động mạch.
- Thiếu máu tán huyết tự miễn.
- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn mạn tính kháng thuốc.

4. **LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG**

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Liều dùng:

Người lớn và trẻ em ghép cơ quan:

Tùy thuộc liệu pháp ức chế miễn dịch được áp dụng, liều lên đến 5 mg/ kg thể trọng/ ngày có thể được chỉ định trong ngày đầu điều trị, bằng đường uống hoặc tiêm.

Liều duy trì nên nằm trong khoảng từ 1 - 4 mg/ kg thể trọng/ ngày và phải điều chỉnh dựa trên nhu cầu lâm sàng và dung nạp huyết học.

Có bằng chứng cho thấy điều trị với azathioprin nên được duy trì vô thời hạn, ngay cả khi chỉ cần liều thấp, do nguy cơ thải ghép có thể xảy ra.

Liều dùng cho người lớn và trẻ em trong các tình trạng khác:

Nhìn chung, liều khởi đầu từ 1 - 3 mg/ kg thể trọng/ ngày, và nên được điều chỉnh, trong những giới hạn này, tùy thuộc đáp ứng lâm sàng (có thể rõ ràng sau vài tuần đến vài tháng) và dung nạp huyết học.

Khi đáp ứng điều trị rõ ràng, nên cân nhắc giảm liều duy trì xuống liều thấp nhất có thể để duy trì đáp ứng đó. Nếu tình trạng bệnh nhân không cải thiện trong vòng 3 tháng, cân nhắc ngừng thuốc.

Liều duy trì cần thiết có thể thay đổi từ dưới 1 mg/ kg thể trọng/ ngày đến 3 mg/ kg thể trọng/ ngày, tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng đang được điều trị và đáp ứng của từng bệnh nhân, bao gồm dung nạp huyết học.

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/ hoặc suy gan, nên dùng liều thấp hơn khoảng liều thông thường.

Dùng thuốc cho người cao tuổi (xem thêm phần Bệnh nhân suy giảm chức năng gan và/ hoặc thận):

Kinh nghiệm sử dụng azathioprin ở người cao tuổi còn hạn chế. Mặc dù dữ liệu hiện có không cho thấy tỷ lệ gặp phải tác dụng không mong muốn ở người cao tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân khác khi điều trị với azathioprin, khuyến cáo dùng liều thấp hơn khoảng liều thông thường.

Theo dõi chặt chẽ đáp ứng huyết học chức năng thận và giảm liều duy trì đến liều tối thiểu để đạt đáp ứng lâm sàng.

Bệnh nhân có biến thể NUDT15:

Bệnh nhân có đột biến gen NUDT15 di truyền tăng nguy cơ độc tính 6-mercaptopurin nặng. Những bệnh nhân này thường cần giảm liều; nhất là những bệnh nhân có biến thể NUDT15 đồng hợp tử. Có thể cân nhắc kiểm tra kiểu gen biến thể NUDT15 trước khi khởi đầu điều trị với 6-mercaptopurin. Trong những trường hợp này, cần theo dõi chặt chẽ số lượng tế bào máu.

Thận trọng trước khi xử lý hoặc sử dụng thuốc:

Hướng dẫn cho điều dưỡng khi chia liều: Không có nguy cơ liên quan xử lý viên thuốc còn nguyên màng bao. Trong trường hợp này không cần phải có biện pháp phòng ngừa đặc biệt. Tuy nhiên, các thuốc độc tế bào nên được xử lý một cách nghiêm ngặt theo những hướng dẫn về việc xử lý thuốc độc tế bào khi nhân viên điều dưỡng chia viên hoặc nghiền viên thuốc.

Thuốc còn dư cũng như các dụng cụ bị ô nhiễm nên được tạm trữ trong các thùng chứa có nhãn rõ ràng.

Bất kỳ sản phẩm không sử dụng hoặc chất thải nào cũng phải được xử lý phù hợp với yêu cầu của từng địa phương.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với azathioprin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với chất chuyển hóa 6-mercaptopurin. Nếu bệnh nhân quá mẫn với 6-mercaptopurin, bác sỹ tư vấn phải được thông báo về nguy cơ quá mẫn với azathioprin.

Không nên khởi đầu điều trị với azathioprin cho phụ nữ nghi ngờ mang thai hoặc có thể mang thai khi chưa đánh giá lợi ích so với nguy cơ.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Theo dõi:

Có nguy cơ rủi ro trong việc sử dụng azathioprin. Chỉ nên chỉ định khi bệnh nhân có thể được theo dõi đầy đủ về tác dụng độc tính trong suốt quá trình điều trị.

Trong 8 tuần đầu điều trị, nên tiến hành đếm công thức máu toàn phần, kể cả tiểu cầu, hàng tuần hoặc thường xuyên hơn nếu dùng liều cao hoặc đang có rối loạn gan và/ hoặc thận nặng. Tần suất đếm công thức máu có thể giảm xuống sau đó, tuy nhiên, nên tiến hành đếm công thức máu toàn phần lặp lại hàng tháng, hoặc ít nhất cách nhau không quá 3 tháng.

Bệnh nhân sử dụng azathioprin cần được hướng dẫn báo cáo ngay về các dấu hiệu nhiễm trùng, chảy máu hoặc bầm tím không rõ nguyên nhân hoặc các biểu hiện khác của suy tủy xương.

Cần đặc biệt lưu ý đáp ứng huyết học và giảm liều duy trì đến liều tối thiểu cần cho đáp ứng lâm sàng.

Khi có dấu hiệu đầu tiên của giảm bất thường số lượng tế bào máu, nên tạm ngưng điều trị ngay vì bạch cầu và tiểu cầu có thể tiếp tục giảm xuống sau khi ngưng thuốc.

Việc ức chế tủy xương có thể hồi phục nếu ngưng azathioprin kịp thời.

Azathioprin gây độc gan và nên tiến hành kiểm tra chức năng gan định kỳ trong suốt thời gian điều trị. Nên tiến hành theo dõi thường xuyên hơn ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc đang dùng các thuốc khác cũng có thể gây độc gan.

Hướng dẫn bệnh nhân ngừng thuốc ngay nếu xuất hiện vàng da.

Có một số bệnh nhân bị thiếu hụt di truyền enzym thiopurin methyltransferase (TPMT), những bệnh nhân này có thể thường nhạy cảm hơn với tác dụng ức chế tủy của azathioprin và dễ bị suy tủy xương nhanh chóng sau khi khởi đầu điều trị với azathioprin. Tác dụng này có thể nặng thêm khi dùng đồng thời các thuốc ức chế TPMT như olsalazin, mesalazin hoặc sulphasalazin. Cũng đã có báo cáo giảm hoạt tính TPMT và bệnh bạch cầu thứ phát và loạn sản tủy ở những bệnh nhân dùng 6-mercaptopurin (chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprin) phối hợp với các thuốc độc tế bào khác.

Bệnh nhân có biến thể NUDT15:

Bệnh nhân có đột biến gen NUDT15 di truyền tăng nguy cơ độc tính 6-mercaptopurin nặng, như giảm bạch cầu sớm và rụng tóc, ở liều điều trị thường dùng của thiopurin. Thường phải giảm liều ở những bệnh nhân này, nhất là ở bệnh nhân có biến thể NUDT15 đồng hợp tử.

Tần suất NUDT15 c.415C>T khác nhau giữa các chủng tộc, khoảng 10% ở người Đông Á, 4% ở người Tây Ban Nha, 0,2% ở người Châu Âu và 0% ở châu phi. Trong bất kỳ trường hợp nào, theo dõi chặt chẽ số lượng tế bào máu là cần thiết.

Bệnh nhân suy thận và/ hoặc suy gan:

Độc tính của azathioprin có thể tăng lên trong trường hợp suy thận, nhưng các nghiên cứu có đối chứng không chứng minh được điều này. Tuy nhiên, khuyến cáo dùng liều thấp hơn so với khoảng liều thông thường và theo dõi chặt chẽ đáp ứng huyết học. Nên tiếp tục giảm liều nếu có độc tính huyết học.

Thận trọng khi dùng azathioprin cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan và nên tiến hành xét nghiệm đếm tế bào máu toàn phần và xét nghiệm chức năng gan thường xuyên. Ở những bệnh nhân này, sự chuyển hóa azathioprin có thể giảm, do đó, nên giảm liều azathioprin nếu có độc tính trên gan hoặc huyết học.

Hội chứng Lesch-Nyhan:

Một vài bằng chứng cho thấy azathioprin không có hiệu quả ở bệnh nhân thiếu hụt hypoxanthin- guanin- phosphoribosyltransferase (hội chứng Lesch-Nyhan). Do đó, cần lưu ý các bất thường chuyển hóa ở những bệnh nhân này, không nên khuyến cáo những bệnh nhân này sử dụng azathioprin.

Gây đột biến:

Bất thường nhiễm sắc thể đã được quan sát thấy ở cả nam và nữ điều trị với azathioprin. Rất khó để đánh giá vai trò của azathioprin trong việc phát triển những bất thường này.

Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản:

Điều trị suy thận mạn bằng cách ghép thận có sử dụng azathioprin làm tăng khả năng sinh sản ở cả nam và nữ ghép tạng.

Nguy cơ ung thư:

Bệnh nhân đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch, bao gồm azathioprin, tăng nguy cơ bị rối loạn tăng sinh tế bào lympho và các bệnh lý ác tính khác, nhất là ung thư da (u hắc tố và không phải hắc tố), sarcoma (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ. Nguy cơ tăng lên dường như liên quan đến mức độ và thời gian ức chế miễn dịch. Đã có báo cáo ngừng ức chế miễn dịch có thể hồi phục một phần rối loạn tăng sinh tế bào lympho. Thận trọng khi sử dụng phác đồ điều trị chứa nhiều thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm các thiopurin) vì có thể dẫn đến rối loạn tăng sinh tế bào lympho, đã có một vài báo cáo tử vong. Phối hợp nhiều thuốc ức chế miễn dịch dùng đồng thời làm tăng nguy cơ rối loạn tăng sinh tế bào lympho có liên quan virus Epstein-Barr (EBV).

Bệnh nhân đang dùng nhiều thuốc ức chế miễn dịch có thể có nguy cơ ức chế miễn dịch quá mức, do đó, nên duy trì điều trị ở mức liều thấp nhất có hiệu quả.

Nên hạn chế tiếp xúc ánh sáng mặt trời và tia UV, và bệnh nhân nên mặc quần áo bảo vệ và sử dụng kem chống nắng có chỉ số bảo vệ cao để giảm thiểu nguy cơ ung thư da và nhạy cảm ánh sáng.

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào:

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) là một rối loạn có thể gây tử vong, có thể phát triển ở những bệnh nhân có tình trạng tự miễn, đặc biệt là bệnh viêm ruột (IBD), và khả năng mắc phải có thể tăng lên khi sử dụng azathioprin. Nếu xảy ra hoặc nghi ngờ bị MAS, nên đánh giá và bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt, nên ngưng điều trị với azathioprin. Bác sĩ nên chú ý đến các triệu chứng nhiễm trùng như EBV và cytomegalovirus (CMV), vì đây là những yếu tố kích hoạt MAS.

Nhiễm trùng virus Varicella zoster:

Nhiễm trùng virus *Varicella zoster* (VZV; thủy đậu và zona) có thể trở nên nghiêm trọng khi dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Thận trọng khi:

Trước khi bắt đầu sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, bác sĩ nên kiểm tra xem bệnh nhân có tiền sử VZV không. Xét nghiệm huyết thanh có thể có ích trong việc xác định phơi nhiễm trước đó. Bệnh nhân không có tiền sử phơi nhiễm nên tránh tiếp xúc với người bị thủy đậu hoặc zona. Bệnh nhân bị phơi nhiễm với VZV phải được chăm sóc đặc biệt để tránh phát triển thành thủy đậu hoặc zona, và có thể cân nhắc tạo miễn dịch thụ động với globulin miễn dịch thủy đậu - zona (VZIG).

Nếu bệnh nhân bị nhiễm VZV, nên tiến hành các biện pháp thích hợp, có thể bao gồm điều trị kháng virus và chăm sóc hỗ trợ.

Cảnh báo liên quan tá dược:

Thuốc có chứa dầu thầu dầu có thể gây đau bụng, tiêu chảy.

Thuốc có chứa polysorbat 80, màu sunset yellow, màu quinolin yellow lake có thể gây dị ứng.

7. SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Độc tính gây quái thai:

Các nghiên cứu trên chuột cống, chuột và thỏ mang thai sử dụng azathioprin với liều từ 5 đến 15 mg/ kg thể trọng/ ngày trong giai đoạn phát sinh cơ quan cho thấy nhiều mức độ bất thường khác nhau của thai nhi. Độc tính gây quái thai được thể hiện rõ ở thỏ dùng liều 10 mg/ kg thể trọng/ ngày.

Bằng chứng gây quái thai của azathioprin ở nam giới không rõ ràng. Như các hóa trị liệu độc tế bào khác, khuyến cáo bệnh nhân sử dụng biện pháp tránh thai đầy đủ khi bệnh tình được điều trị với azathioprin.

Gây đột biến:

Bất thường nhiễm sắc thể, biến mất theo thời gian, đã được quan sát thấy trong tế bào lympho từ con cháu của bệnh nhân được điều trị với azathioprin. Ngoại trừ một số trường hợp rất hiếm, không có bằng chứng rõ ràng về sự bất thường thể chất được báo cáo ở con cháu bệnh nhân được điều trị với azathioprin. Azathioprin và ánh sáng tử ngoại bước sóng dài cho thấy có tác dụng hiệp đồng gây đột biến ở bệnh nhân đang điều trị bằng azathioprin trong nhiều rối loạn khác nhau.

Sử dụng ở phụ nữ mang thai:

Không nên dùng azathioprin cho phụ nữ mang thai hoặc có khả năng mang thai khi chưa đánh giá cẩn thận lợi ích so với nguy cơ.

Đã có báo cáo sinh non hoặc trẻ sơ sinh thiếu cân khi mẹ mang thai phơi nhiễm azathioprin, nhất là khi phối hợp corticosteroid. Cũng có báo cáo sảy thai tự nhiên sau khi mẹ hoặc bố bị phơi nhiễm.

Azathioprin và/ hoặc các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy ở nồng độ thấp trong máu thai nhi và dịch ối sau khi thai phụ sử dụng azathioprin.

Giảm bạch cầu và/ hoặc tiểu cầu đã được báo cáo ở một số trẻ sơ sinh có mẹ dùng azathioprin trong thai kỳ. Thận trọng hơn khi theo dõi huyết học ở phụ nữ mang thai.

Sử dụng ở phụ nữ cho con bú:

6-mercaptopurin đã được xác định trong sữa non và sữa mẹ ở phụ nữ đang điều trị với azathioprin.

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

Chưa rõ.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Tương tác:

Allopurinol/ oxipurinol/ thiopurinol:

Hoạt tính xanthin oxidase bị ức chế bởi allopurinol, oxipurinol và thiopurinol dẫn đến giảm chuyển đổi 6-thioinosinic acid có hoạt tính sinh học thành 6-thiouric acid không có hoạt tính sinh học. Khi dùng đồng thời allopurinol, oxipurinol và/ hoặc thiopurinol với 6-mercaptopurin hoặc azathioprin, liều 6-mercaptopurin và azathioprin nên giảm xuống còn 1/4 so với liều ban đầu.

Thuốc chẹn thần kinh - cơ:

Azathioprin có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh - cơ do các tác nhân khử cực như succinylcholin và có thể làm giảm tác dụng phong bế do các chất không khử cực như tubocurarin. Có sự khác biệt đáng kể về ảnh hưởng của tương tác này.

Warfarin:

Ức chế tác dụng kháng đông của warfarin khi dùng đồng thời azathioprin đã được báo cáo.

Thuốc ức chế sự phát triển tế bào/ ức chế tùy xương:

Nếu có thể, nên tránh dùng đồng thời với các thuốc ức chế sự phát triển tế bào hoặc các thuốc có tác dụng ức chế tùy xương, như penicillamin. Có các báo cáo tương tác trên lâm sàng giữa azathioprin và co-trimoxazol dẫn đến bất thường huyết học nghiêm trọng.

Một báo cáo cho thấy các bất thường huyết học có thể xảy ra khi dùng đồng thời azathioprin với captopril.

Cimetidin và indomethacin có thể có tác dụng ức chế tùy xương và có thể tăng lên khi dùng đồng thời azathioprin.

Các tương tác khác:

Bằng chứng *in vitro* cho thấy các dẫn xuất aminosalicylat (như olsalazin, mesalazin hoặc sulfasalazin) ức chế enzym TPMT. Do đó, nên thận trọng khi dùng các thuốc này cho bệnh nhân đang được điều trị với azathioprin.

Furosemid làm giảm chuyển hóa azathioprin bởi tế bào gan người *in vitro*. Ý nghĩa lâm sàng chưa rõ.

Vắc xin:

Hoạt tính ức chế miễn dịch của azathioprin có thể gây ra đáp ứng không điển hình và có nguy cơ có hại đối với vắc xin sống và do đó, không khuyến cáo tiêm chủng vắc xin sống ở bệnh nhân đang sử dụng azathioprin.

Đáp ứng có thể gây suy giảm đối với vắc xin bất hoạt và đã có báo cáo đáp ứng này với vắc xin viêm gan B ở bệnh nhân được điều trị phối hợp azathioprin và các corticosteroid.

Một nghiên cứu lâm sàng nhỏ đã chỉ ra rằng liều điều trị chuẩn của azathioprin không ảnh hưởng có hại đến đáp ứng với vắc xin phế cầu khuẩn đa năng, được đánh giá dựa trên nồng độ trung bình của kháng thể kháng vỏ đặc hiệu.

Tương kỵ: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Đối với sản phẩm này, chưa có dữ liệu lâm sàng hiện đại dùng để xác định tần suất của các tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn có thể thay đổi tần suất gặp phải tùy thuộc vào chỉ định. Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm dựa trên tần suất như sau:

Rất thường gặp, $1/10 \leq ADR$

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Hiếm gặp, $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10.000$

Chưa rõ tần suất, không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có.

Nhiễm trùng và ký sinh trùng:

Bệnh nhân ghép tạng dùng azathioprin phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác:

Rất thường gặp: Nhiễm virus, nấm và vi khuẩn.

Các chỉ định khác:

Ít gặp: Nhiễm virus, nấm, vi khuẩn.

Bệnh nhân dùng azathioprin đơn độc, hoặc phối hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, nhất là corticosteroid, làm tăng nhạy cảm với nhiễm trùng virus, nấm và vi khuẩn, bao gồm các nhiễm trùng nặng hoặc không điển hình với thủy đậu, zona và các tác nhân gây nhiễm trùng khác.

U lành tính và ác tính (kể cả các nang và polyp):

Hiếm gặp: Các khối u bao gồm rối loạn tăng sinh tế bào lympho, ung thư da (u hắc tố và không phải hắc tố), sarcom (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và loạn sản tủy.

Nguy cơ phát triển u lympho không Hodgkin và các khối u ác tính khác, đặc biệt là ung thư da (u hắc tố hoặc không phải hắc tố), sarcom (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ, tăng lên ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế miễn dịch, nhất là ở bệnh nhân ghép tạng đang điều trị tấn công và điều trị nên được duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả. Nguy cơ phát triển u lympho không Hodgkin tăng lên ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp suy giảm miễn dịch so với dân số nói chung, dường như có liên quan ít nhất một phần đến bản chất của bệnh.

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

Máu và hệ bạch huyết:

Rất thường gặp: Suy giảm chức năng tủy xương, giảm bạch cầu.

Thường gặp: Giảm tiểu cầu.

Ít gặp: Thiếu máu.

Hiếm gặp: Mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu bất sản, thiếu máu hồng cầu khổng lồ, giảm erythroid.

Tác dụng gây suy giảm chức năng tủy xương của azathioprin có thể liên quan đến liều, thường hồi phục, biểu hiện thường gặp nhất là giảm bạch cầu, tuy nhiên đôi khi cũng có thiếu máu và giảm tiểu cầu và hiếm khi mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản. Những điều này xảy ra đặc biệt ở bệnh nhân dễ bị độc tủy xương, như bệnh nhân thiếu hụt TPMT, suy thận hoặc suy gan hoặc ở bệnh nhân không thể giảm liều azathioprin khi dùng đồng thời allopurinol.

Tăng có hồi phục, phụ thuộc liều của thể tích trung bình và hàm lượng hemoglobin trong hồng cầu đã xảy ra có liên quan điều trị azathioprin. Thay đổi tủy xương tạo nguyên hồng cầu khổng lồ cũng đã được báo cáo nhưng hiếm gặp thiếu máu hồng cầu khổng lồ và giảm sản xuất hồng cầu nặng.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Rất hiếm gặp: Viêm phổi có hồi phục.

Tiêu hóa:

Ít gặp: Viêm tụy.

Hiếm gặp: Viêm đại tràng, viêm túi thừa và thủng ruột đã được báo cáo ở bệnh nhân ghép tạng, tiêu chảy nặng ở bệnh nhân viêm ruột.

Một số ít bệnh nhân buồn nôn khi dùng azathioprin lần đầu. Tác dụng này dường như giảm bớt khi uống thuốc sau bữa ăn.

Các biến chứng nghiêm trọng, bao gồm viêm đại tràng, viêm túi thừa và thủng ruột, đã được mô tả ở bệnh nhân ghép tạng dùng liệu pháp ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, căn nguyên sinh bệnh học chưa được thiết lập rõ ràng và liều cao corticosteroid có thể có liên quan. Tiêu chảy nặng, tái phát liên tục, đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng azathioprin điều trị viêm ruột. Nên lưu ý nguy cơ các triệu chứng nặng thêm có thể 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 điều trị với azathioprin, đặc biệt là bệnh nhân ghép thận và bệnh nhân được chẩn đoán viêm ruột. Có những khó khăn liên quan đến viêm tụy đối với việc sử dụng một loại thuốc cụ thể, mặc dù việc kiểm tra lại đã khẳng định mối liên hệ với azathioprin trong những trường hợp này.

Gan - mật:

Ít gặp: Ứ mật và suy giảm chức năng gan.

Hiếm gặp: Tổn thương gan có thể gây tử vong.

Ứ mật và suy giảm chức năng gan đôi khi được báo cáo có liên quan đến liệu pháp điều trị bằng azathioprin và thường hồi phục khi ngưng thuốc. Tác dụng này có thể liên quan đến các triệu chứng của phản ứng quá mẫn.

Tổn thương gan hiếm gặp, nhưng có thể gây tử vong có liên quan đến việc sử dụng azathioprin kéo dài đã được mô tả chủ yếu ở bệnh nhân ghép tạng. Phát hiện mô học bao gồm giãn mạch máu xoang gan, viêm gan xuất huyết, bệnh do tắc tĩnh mạch, tăng sản thể nốt tái tạo. Trong một số trường hợp, ngưng azathioprin làm cải thiện tạm thời hoặc lâu dài về mô học và các triệu chứng ở gan.

Da và mô dưới da:

Hiếm gặp: Rụng tóc, nhạy cảm ánh sáng.

Rụng tóc đã được mô tả ở một số bệnh nhân sử dụng azathioprin và các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong nhiều trường hợp, tình trạng này tự khỏi dù vẫn tiếp tục điều trị. Mối liên quan giữa rụng tóc và điều trị với azathioprin chưa chắc chắn.

Miễn dịch:

Ít gặp: Phản ứng quá mẫn.

Rất hiếm gặp: Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Một số hội chứng lâm sàng khác nhau, có vẻ là biểu hiện của quá mẫn trên từng cá thể, đôi khi được mô tả sau khi dùng azathioprin. Các triệu chứng lâm sàng bao gồm khó chịu, chóng mặt, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt, rét run, phát ban, nổi mẩn, viêm mạch, đau cơ, đau khớp, tụt huyết áp, rối loạn chức năng thận, rối loạn chức năng gan và ứ mật.

Trong nhiều trường hợp, việc kiểm tra lại đã xác nhận là có liên quan đến azathioprin.

Ngưng azathioprin ngay và tiến hành hỗ trợ tuần hoàn khi phù hợp dẫn đến phục hồi trong phần lớn trường hợp.

Các bệnh lý cơ bản khác được báo cáo rất hiếm khi gây tử vong.

Sau phản ứng quá mẫn với azathioprin, sự cần thiết của việc tiếp tục điều trị với azathioprin nên được xem xét cẩn thận ở từng bệnh nhân.

10. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Dấu hiệu và triệu chứng:

Nhiễm trùng không rõ nguyên nhân, loét cổ họng, bầm tím và chảy máu là các dấu hiệu chủ yếu khi quá liều azathioprin và là kết quả của suy tủy, có thể đạt tối đa sau 9 đến 12 ngày. Những dấu hiệu này có nhiều khả năng xuất hiện sau khi quá liều mạn tính hơn là sau khi quá một liều cấp tính. Đã có báo cáo ở một bệnh nhân uống quá một liều duy nhất 7,5 g

azathioprin. Tác dụng độc tính ngay khi quá liều này là buồn nôn, nôn và tiêu chảy, sau đó là giảm nhẹ bạch cầu và bất thường chức năng gan nhẹ. Sự hồi phục không có biến chứng.

Điều trị:

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Súc rửa dạ dày đã được sử dụng. Cần tiếp tục theo dõi, bao gồm theo dõi huyết học để xử trí kịp thời bất kỳ tác dụng không mong muốn nào có thể xảy ra. Hiệu quả của thẩm tách máu ở bệnh nhân quá liều azathioprin chưa rõ dù azathioprin có thể được thẩm tách một phần.

11. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống ung thư và ức chế miễn dịch. **Mã ATC:** L04AX01.

Cơ chế tác dụng:

Azathioprin là một tiền chất của mercaptopurin (6-MP). 6-MP là một chất không có hoạt tính nhưng có tác động như một chất đối kháng purin và cần phải có sự hấp thu tế bào và chuyển hóa nội bào thành các nucleotid thioguanin (TGNs) để ức chế miễn dịch. Các TGNs và các chất chuyển hóa khác (như 6-methyl-mercaptopurin ribonucleotid) ức chế sự tổng hợp mới purin và sự chuyển đổi nucleotid purin. Các TGN cũng được kết hợp vào các nucleic acid và điều này góp phần vào tác dụng ức chế miễn dịch của thuốc. Các cơ chế khác của azathioprin có thể bao gồm ức chế các con đường sinh tổng hợp nucleic acid khác nhau, do đó ngăn ngừa sự gia tăng các tế bào tham gia vào việc xác định và khuếch đại phản ứng miễn dịch.

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

Hoạt tính của nhóm methylnitromidazol, một chất chuyển hóa của azathioprin trừ 6-MP, chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, trong một số hệ thống, nó dường như thay đổi hoạt tính của azathioprin so với 6-MP.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Azathioprin hấp thu tốt sau khi uống. Sau khi uống [^{35}S]-azathioprin, nồng độ tối đa của chất phóng xạ trong huyết tương đạt được sau 1 - 2 giờ và phân hủy với thời gian bán thải 4 - 6 giờ. Đây không phải là ước tính thời gian bán thải của chính azathioprin, nhưng nó phản ánh sự thải trừ khỏi huyết tương của azathioprin và các chất chuyển hóa [^{35}S] của thuốc. Như một hệ quả của việc chuyển hóa nhanh và mạnh của azathioprin, chỉ một phần chất phóng xạ đo được trong huyết tương bao gồm thuốc dưới dạng chưa được chuyển hóa. Các nghiên cứu trong đó nồng độ azathioprin và 6-mercaptopurin huyết tương đã được xác định sau khi tiêm tĩnh mạch azathioprin đã ước tính $T_{1/2}$ huyết tương trung bình cho azathioprin là trong khoảng 6 - 28 phút và $T_{1/2}$ huyết tương trung bình cho 6-mercaptopurin là trong khoảng 38 - 114 phút sau khi tiêm tĩnh mạch.

Azathioprin được thải trừ chủ yếu dưới dạng 6-thiouric uric acid trong nước tiểu. 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol cũng được phát hiện trong nước tiểu như một sản phẩm bài tiết nhỏ. Điều này sẽ chỉ ra rằng, thay vì azathioprin chỉ bị phân cắt bởi sự tấn công ái nhân tại vị trí 5 của vòng nitroimidazol tạo thành 6-MP và 1-methyl-4-nitro-5-(S-glutathionyl)imidazol. Một phần nhỏ của thuốc có thể được phân tách giữa nguyên tử S và vòng purin. Chỉ một lượng nhỏ liều azathioprin sử dụng được thải trừ dưới dạng không chuyển hóa trong nước tiểu.

13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vỉ x 10 viên.

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: USP

15. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất:



DAVIPHARM

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thành phố Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688

