https://trungtamthuoc.com/

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Rx ISOAZOPRIN-50

(Viên nén Azathioprin BP 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 phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén không bao chứa:

Thành phần hoạt chất: Azathioprin 50 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, povidone K-30, crospovidone, magnesium stearate, purified talc, colloidal anhydrous silica.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén không bao hình tròn màu vàng, hai mặt lồi và trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

Azathioprin được dùng làm chất chống chuyển hóa ức chế miễn dịch dùng đơn độc, hoặc thường phối hợp với các thuốc khác (thường là corticosteroid) và các phương pháp tác động đến đáp ứng miễn dịch. Hiệu quả điều trị có thể chỉ thấy rõ sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng, và có thể bao gồm cả tác dụng giúp giảm liều steroid, do đó làm giảm độc tính do sử dụng corticosteroid liều cao và kéo dài.

Azathioprin phối hợp với corticosteroid và/hoặc các phương pháp và thuốc ức chế miễn dịch khác được chỉ định cho bệnh nhân nhận cơ quan ghép, chẳng hạn như ghép thận, tim và gan. Nó cũng làm giảm nhu cầu dùng corticosteroid ở người nhận ghép thận.

Azathioprin được chỉ định để điều trị bệnh viêm ruột (IBD) (bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng) mức độ trung bình đến nặng ở những bệnh nhân phụ thuộc corticosteroid, không dung nạp corticosteroid hoặc không đáp ứng với các liệu pháp tiêu chuẩn khác.

Azathioprin dùng đơn độc hoặc thường phối hợp với corticosteroid và/ hoặc các thuốc và phương pháp khác mang lại lợi ích lâm sàng (có thể giúp giảm liều hoặc ngừng sử dụng corticosteroid) cho một số bệnh nhân mắc các bệnh sau:

- ✓ viêm khớp dạng thấp nặng;
- ✓ lupus ban đỏ hệ thống;
- ✓ viêm da cơ và viêm đa cơ;
- ✓ viêm gan mạn hoạt động tự miễn;
- ✓ bệnh pemphigut thông thường (pemphigus vulgaris);
- ✓ viêm nút quanh động mạch;

https://trungtamthuoc.com/

- ✓ thiếu máu tiêu huyết tự miễn;
- ✓ ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn mạn tính.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Khi không thể dùng đường uống, có thể tiêm tĩnh mạch azathioprin. Tuy nhiên, nên ngừng liệu pháp tiêm tĩnh mạch ngay khi có thể điều trị bằng đường uống.

Nên tham khảo tài liệu y văn về kinh nghiệm lâm sàng trong các trường hợp cụ thể.

Người lớn

Ghép tạng

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

Liều duy trì trong khoảng 1 - 4 mg/kg cân nặng/ngày và phải được điều chỉnh theo yêu cầu lâm sàng và dung nạp huyết học.

Có bằng chứng về việc nên duy trì liệu pháp azathioprin vô thời hạn, ngay cả khi chỉ cần liều thấp, do nguy cơ đào thải cơ quan ghép.

Chỉ định khác

Nhìn chung, điều trị bắt đầu với liều 1 - 3 mg/kg cân nặng/ngày và nên điều chỉnh trong khoảng liều này tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng (đáp ứng có thể không thấy rõ trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng) và dung nạp huyết học.

Khi thấy rõ đáp ứng với điều trị, nên xem xét giảm liều duy trì xuống thấp nhất tương ứng với mức đáp ứng đó. Nếu tình trạng của bệnh nhân không cải thiện trong vòng ba tháng, nên cân nhắc ngừng azathioprin. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân mắc bệnh viêm ruột, nên cân nhắc thời gian điều trị ít nhất là mười hai tháng và đáp ứng lâm sàng có thể không rõ ràng cho đến sau 3 - 4 tháng điều trị.

Liều duy trì có thể dao động từ dưới 1 mg/kg cân nặng/ngày đến 3 mg/kg cân nặng/ngày, tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng được điều trị và đáp ứng của bệnh nhân, bao gồm cả dung nạp huyết học.

Trẻ em

Ghép tạng

Liều dùng ở trẻ em giống như ở người lớn.

Chỉ định khác

Liều dùng ở trẻ em giống như ở người lớn.

Trẻ thừa cân

Trẻ em được coi là thừa cân có thể cần dùng liều cao nhất trong khoảng liều và do đó, nên theo dõi chặt chẽ đáp ứng với điều trị.

Người cao tuổi.

Có kinh nghiệm hạn chế về việc sử dụng azathioprin ở bệnh nhân cao tuổi. Mặc dù dữ liệu hiện có không chỉ ra rằng tỷ lệ tác dụng phụ ở bệnh nhân cao tuổi cao hơn so với nhóm bệnh nhân khác được điều trị bằng azathioprin, khuyến cáo theo dõi chức năng thận và gan, và cân nhắc giảm liều nếu chức năng bị suy giảm.

Suy thận

https://trungtamthuoc.com/

Vì dược động học của azathioprin chưa được nghiên cứu chính thức ở các trường hợp suy thận nên không thể đưa ra khuyến nghị liều cụ thể. Do suy thận có thể làm chậm đào thải azathioprin và các chất chuyển hóa, cần xem xét giảm liều khởi đầu ở bệnh nhân suy thận. Cần theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến liều lượng ở bệnh nhân.

Suy gan

Vì dược động học azathioprin chưa được nghiên cứu chính thức ở các trường hợp suy gan nên không thể đưa ra khuyến nghị liều cụ thể. Do suy gan có thể gây giảm đào thải azathioprin và các chất chuyển hóa, cần xem xét giảm liều khởi đầu ở bệnh nhân suy gan. Cần theo dõi các tác dụng phụ liên quan đến liều lượng ở bệnh nhân.

Bệnh nhân thiếu hụt TPMT

Bệnh nhân thiếu hụt hoặc không có thiopurin S-methyltransferase (TPMT) tăng nguy cơ độc tính azathioprin nghiêm trọng ở các liều thông thường và thường cần giảm liều đáng kể. Liều khởi đầu tối ưu cho bệnh nhân thiếu hụt TPMT đồng hợp tử chưa được thiết lập.

Hầu hết bệnh nhân bị thiếu hụt TPMT dị hợp tử có thể dung nạp liều azathioprin được khuyến nghị, nhưng có thể cần giảm liều ở một số bệnh nhân. Hiện đã có các xét nghiệm kiểu gen và kiểu hình TPMT.

Tương tác với các sản phẩm thuốc khác

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

Bệnh nhân có biến thể NUDT15

Bệnh nhân có gen NUDT15 bị đột biến tăng nguy cơ độc tính azathioprin nghiêm trọng. Thường cần giảm liều ở những bệnh nhân này; đặc biệt là những người đồng hợp tử biến thể NUDT15. Kiểm tra kiểu gen của các biến thể NUDT15 có thể được xem xét trước khi bắt đầu trị liệu với azathioprin. Trong mọi trường hợp, theo dõi chặt chẽ công thức máu là cần thiết.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Azathioprin có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc khi đói nhưng bệnh nhân chỉ nên chọn một cách. Một số bệnh nhân bị buồn nôn trong lần đầu dùng azathioprin. Khi dùng đường uống, tình trạng buồn nôn dường như giảm bớt bằng cách dùng thuốc sau bữa ăn. Tuy nhiên, sử dụng viên nén azathioprin sau bữa ăn có thể làm giảm hấp thu đường uống, do đó, nên cân nhắc theo dõi hiệu quả điều trị khi dùng theo cách này.

Không nên dùng thuốc cùng với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa. Nên dùng azathioprin ít nhất 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau khi dùng các sản phẩm này.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với azathioprin hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân quá mẫn với 6 - mercaptopurin nên thông báo với bác sỹ về tình trạng mẫn cảm có thể xảy ra với azathioprin.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

https://trungtamthuoc.com/

Tiêm chủng bằng vắc-xin sống có khả năng gây nhiễm trùng ở những người bị suy giảm miễn dịch. Do đó, bệnh nhân không nên tiêm vắc-xin sống trong 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.

Giám sát

Có những nguy cơ tiềm ẩn trong việc sử dụng azathioprin. Chỉ kê đơn thuốc này nếu có thể theo dõi đầy đủ các tác dụng có hại ở bệnh nhân trong suốt thời gian điều trị.

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

Khuyến cáo kiểm tra công thức máu toàn phần, bao gồm cả tiểu cầu, hàng tuần hoặc thường xuyên hơn nếu sử dụng liều cao hoặc nếu bệnh nhân bị suy thận/ gan nặng trong 8 tuần đầu điều trị. Sau đó có thể giảm tần suất nhưng có ý kiến cho rằng kiểm tra công thức máu toàn phần nên được lặp lại hàng tháng hoặc lâu nhất là 3 tháng.

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

Khuyến cáo bệnh nhân báo cáo ngay lập tức bất kỳ triệu chứng nhiễm trùng, bầm tím hoặc chảy máu bất thường hoặc các biểu hiện khác của suy giảm tủy xương. Suy giảm tủy xương có thể hồi phục nếu ngừng dùng azathioprin kịp thời.

Azathioprin gây độc cho gan và xét nghiệm chức năng gan nên được theo dõi thường xuyên trong quá trình điều trị. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên hơn ở những người bị bệnh gan từ trước hoặc đang được điều trị bằng liệu pháp có khả năng gây độc gan khác. Khuyến cáo bệnh nhân ngừng azathioprin ngay lập tức nếu triệu chứng vàng da trở nên rõ ràng.

Những người bị thiếu hụt enzym thiopurin methyltransferase (TPMT) di truyền có thể nhạy cảm bất thường với tác dụng ức chế tủy của azathioprin và dễ bị suy giảm tủy xương nhanh chóng sau khi bắt đầu điều trị bằng azathioprin. Vấn đề này có thể trở nên trầm trọng hơn khi phối hợp với các thuốc ức chế TPMT như olsalazin, mesalazin hoặc sulphasalazin. Ngoài ra, mối tương quan có thể có giữa giảm hoạt động TPMT và bệnh ung thư bạch cầu thứ phát và bệnh loạn sản tủy đã được báo cáo ở những người dùng 6 - mercaptopurin (chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprin) kết hợp với các chất gây độc tế bào khác. Đã có xét nghiệm thiếu hụt TPMT mặc dù các xét nghiệm này chưa được chứng minh là có thể xác định tất cả bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc nặng. Do đó, theo dõi chặt chẽ công thức máu vẫn là cần thiết. Có thể cần giảm liều azathioprin khi thuốc này được kết hợp với các thuốc khác có độc tính ức chế tủy xương.

Quá mẫn

Bệnh nhân nghi ngờ từng có phản ứng quá mẫn với 6 - mercilaurine không nên được khuyến cáo sử dụng tiền chất của nó là azathioprin, và ngược lại.

Bệnh nhân có biến thể NUDT15

Bệnh nhân có gen NUDT15 bị đột biến di truyền tăng nguy cơ độc tính azathioprin nghiêm trọng, chẳng hạn như giảm bạch cầu và rụng tóc sớm khi dùng liều điều trị thiopurin thông thường. Thường

https://trungtamthuoc.com/

cần phải giảm liều, đặc biệt là những người đồng hợp tử biến thể NUDT15. Trong mọi trường hợp, theo dõi chặt chẽ công thức máu là cần thiết.

Suy thận và/hoặc suy gan

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

Hội chứng Lesch-Nyhan

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

Khả năng gây đột biến

Những bất thường về 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.

Đã thấy những bất thường nhiễm sắc thể, có thể tự khỏi, trong các tế bào lympho ở con cháu của bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin. Ngoại trừ trong các trường hợp cực kỳ hiếm, không có bằng chứng thể chất rõ ràng nào về sự bất thường này ở con cháu của bệnh nhân dùng azathioprin.

Azathioprin và tia cực tím sóng dài đã được chứng minh là có tác dụng tổng hợp đột biến nhiễm sắc thể ở những bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin.

Khả năng gây ung thư

Bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp ức chế miễn dịch, bao gồm azathioprin, tăng nguy cơ tiến triển các rối loạn tăng sinh tế bào lympho và các khối u ác tính khác, đáng chú ý là ung thư da (u ác tính và không ác tính), sarcoma (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung cục bộ. Sự gia tăng nguy cơ dường như liên quan đến mức độ và thời gian ức chế miễn dịch. Ngừng ức chế miễn dịch được báo cáo là có thể đảo ngược phần nào rối loạn tăng sinh tế bào lympho.

Do đó, một liệu pháp chứa nhiều thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm cả thiopurin) nên được sử dụng thận trọng vì có thể dẫn đến rối loạn tăng sinh tế bào lympho, một số trường hợp tử vong đã được báo cáo. Phối hợp nhiều thuốc ức chế miễn dịch dùng đồng thời làm tăng nguy cơ rối loạn tăng sinh tế bào lympho do virus Epstein - Barr (EBV).

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

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

Đã có các báo cáo về u lympho tế bào T gan - lách khi azathioprin được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuốc chống TNF hoặc các thuốc ức chế miễn dịch khác. Mặc dù hầu hết các trường hợp được báo cáo xảy ra trong nhóm bệnh nhân viêm ruột, cũng có những trường hợp được báo cáo ở các bệnh nhân khác.

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào:

Hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS) là rối loạn đe dọa đến tính mạng có thể phát triển ở những bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, đặc biệt là bệnh viêm ruột (IBD), và có khả năng tăng nguy cơ mắc khi sử dụng azathioprin. Nếu mắc hoặc nghi ngờ mắc MAS, nên bắt đầu đánh giá và điều trị càng sớm

https://trungtamthuoc.com/

càng tốt và nên ngừng điều trị bằng azathioprin. Các bác sĩ nên chú ý đến các triệu chứng nhiễm virus EBV và cytomegalo (CMV), vì đây là chúng được biết là gây ra MAS.

Nhiễm virus *Varicella Zoster*

Nhiễm virus *varicella zoster* (VZV; thủy đậu và *herpes zoster*) có thể trở nên nghiêm trọng trong quá trình sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Cần thận trọng đặc biệt như sau: Trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế miễn dịch, bác sỹ kê đơn nên kiểm tra xem bệnh nhân có tiền sử VZV hay không. Xét nghiệm huyết thanh học có thể hữu ích trong việc xác định khả năng phơi nhiễm. Bệnh nhân không có tiền sử phơi nhiễm nên tránh tiếp xúc với người bị thủy đậu hay *herpes zoster*. Nếu bệnh nhân tiếp xúc với VZV, phải đặc biệt cẩn thận để tránh mắc bệnh thủy đậu hay *herpes zoster*, và có thể cân nhắc tiêm chủng thụ động *immunoglobulin varicella-zoster* (VZIG).

Nếu bệnh nhân bị nhiễm VZV, cần thực hiện các biện pháp thích hợp, có thể bao gồm điều trị bằng thuốc kháng virus và chăm sóc hỗ trợ.

Bệnh chất trắng não nhiều ổ tiến triển (PML)

PML, bệnh nhiễm trùng cơ hội do virus JC gây ra, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azathioprin với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Nên dừng điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khi thấy dấu hiệu đầu tiên hoặc các triệu chứng của PML và nên tiến hành đánh giá để thiết lập chẩn đoán.

Viêm gan B

Người mang mầm bệnh viêm gan B (bệnh nhân dương tính với kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B [HBsAg] trong hơn sáu tháng), hoặc bệnh nhân có tiền sử nhiễm HBV, những người khi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ kích hoạt lại sao chép HBV, với sự gia tăng không có triệu chứng của HBV DNA trong huyết thanh và mức ALT. Có thể cân nhắc các hướng dẫn địa phương bao gồm liệu pháp dự phòng bằng thuốc chống HBV đường uống.

Các thuốc thần kinh cơ

Chăm sóc đặc biệt là cần thiết khi azathioprin được dùng đồng thời với các chất hoạt động thần kinh cơ như tubocurarin hoặc succinylcholin. Nó cũng có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ của thuốc khử cực như succinylcholin. Khuyến cáo bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ gây mê về việc điều trị bằng azathioprin trước khi phẫu thuật.

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

Phụ nữ có thai

Azathioprin và các chất chuyển hóa chuyển từ mẹ sang con thông qua nhau thai và nước ối đã được chứng minh.

Không nên dùng azathioprin cho bệnh nhân đang mang thai hoặc có khả năng mang thai trong tương lai gần mà không đánh giá cẩn thận nguy cơ, lợi ích.

Bằng chứng về khả năng gây quái thai của azathioprin ở người là không rõ ràng. Như với tất cả các hóa trị liệu gây độc tế bào, nên có biện pháp tránh thai đầy đủ khi một trong hai người đang dùng azathioprin.

https://trungtamthuoc.com/

Đã thấy những bất thường nhiễm sắc thể, có thể tự khỏi, trong các tế bào lympho ở con cháu của bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin. Ngoại trừ trong các trường hợp cực kỳ hiếm, không có bằng chứng thể chất rõ ràng nào về sự bất thường này ở con cháu của bệnh nhân dùng azathioprin.
Azathioprin và tia cực tím sóng dài đã được chứng minh là có tác dụng tổng hợp đột biến nhiễm sắc thể ở những bệnh nhân được điều trị bằng azathioprin.
Đã có báo cáo về sinh non và trẻ nhẹ cân sau khi người mẹ phơi nhiễm với azathioprin, đặc biệt là kết hợp với corticosteroid. Cũng đã có báo cáo về sẩy thai tự nhiên sau khi mẹ hoặc bố phơi nhiễm.
Giảm bạch cầu và/hoặc giảm tiểu cầu đã được báo cáo ở một số trẻ sơ sinh có mẹ dùng azathioprin trong suốt thai kỳ. Theo dõi huyết học được khuyến cáo trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

6 - mercaptopurin đã được tìm thấy trong sữa non và sữa mẹ của phụ nữ đang điều trị bằng azathioprin. Dữ liệu có sẵn chỉ ra rằng nồng độ thuốc trong sữa mẹ là thấp. Từ dữ liệu hạn chế, nguy cơ cho trẻ sơ sinh được cho là không có nhưng không thể loại trừ.
Phụ nữ dùng azathioprin nên tránh cho con bú trừ khi lợi ích vượt trội hơn các nguy cơ tiềm ẩn.
Nếu quyết định cho con bú, vì 6 - mercaptopurin ức chế miễn dịch mạnh, trẻ bú mẹ cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ức chế miễn dịch, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, nhiễm độc gan, viêm tụy hoặc các triệu chứng khác của phơi nhiễm 6 - mercaptopurin.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Không thể dự đoán tác động bất lợi của thuốc đối với các hoạt động này từ tính chất dược lý của azathioprin

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Thực phẩm, sữa và các sản phẩm từ sữa

Sử dụng azathioprin với thức ăn có thể làm giảm nồng độ toàn thân một chút nhưng điều này dường như không có ý nghĩa lâm sàng. Do đó, azathioprin có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc khi đói, nhưng bệnh nhân nên thống nhất cách dùng. Không nên dùng thuốc cùng sữa hoặc các sản phẩm từ sữa vì chúng có chứa xanthin oxidase, một loại enzym chuyển hóa 6 - mercaptopurin và do đó có thể dẫn đến giảm nồng độ 6 - mercaptopurin trong huyết tương.

Vắc xin

Hoạt tính ức chế miễn dịch của azathioprin có thể gây bất lợi cho vắc xin sống. Do đó, bệnh nhân không nên tiêm vắc xin sống trong ít nhất 3 tháng sau khi kết thúc điều trị bằng azathioprin.
Có khả năng xảy ra giảm tác dụng của vắc xin chết và tác dụng này đối với vắc xin viêm gan B đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị phối hợp azathioprin và corticosteroid.
Một nghiên cứu lâm sàng nhỏ đã chỉ ra rằng azathioprin ở các liều thông thường không giảm tác dụng của vắc xin phế cầu khuẩn đa trị.

Tác dụng của các thuốc khác lên azathioprin

Ribavirin

https://trungtamthuoc.com/

Ribavirin ức chế enzym inosin monophosphat dehydrogenase (IMPDH), dẫn đến việc giảm sản xuất các 6 - thioguanin nucleotid có hoạt tính. Suy giảm tủy xương nặng đã được báo cáo sau khi dùng đồng thời azathioprin và ribavirin; do đó, phối hợp này không được khuyến cáo.

Các thuốc kìm tế bào/ ức chế tủy xương

Trong trường hợp có thể, tránh sử dụng đồng thời các tác nhân kìm tế bào, hoặc các thuốc có tác dụng ức chế tủy xương như penicillamin. Có các báo cáo lâm sàng chưa thống nhất về tương tác giữa azathioprin và co-trimoxazol dẫn đến những bất thường về huyết học nghiêm trọng.

Đã có báo cáo cho thấy các bất thường về huyết học có thể phát triển do sử dụng đồng thời azathioprin và các thuốc ức chế ACE.

Có ý kiến cho rằng tác dụng ức chế tủy xương có thể có của cimetidin và indomethacin có thể mạnh hơn khi sử dụng đồng thời với azathioprin.

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

Hoạt tính của xanthin oxidase bị ức chế bởi allopurinol, oxipurinol và thiopurinol dẫn đến giảm chuyển đổi acid 6 - thioinosinic có hoạt tính thành acid 6 - thiouric không có hoạt tính.

Khi allopurinol, oxipurinol và/hoặc thiopurinol được dùng đồng thời với 6 - mercaptopurin hoặc azathioprin, nên giảm liều 6 - mercaptopurin và azathioprin xuống 25% liều ban đầu.

Các chất ức chế xanthin oxidase khác, chẳng hạn như febuxostat, có thể làm giảm chuyển hóa azathioprin. Sử dụng phối hợp không được khuyến nghị vì dữ liệu không đủ để xác định mức độ giảm liều thích hợp.

Aminosalicylat

Có bằng chứng *in vitro* và *in vivo* rằng các dẫn xuất aminosalicylat (ví dụ: olsalazin, mesalazin hoặc sulfasalazin) ức chế enzym TPMT. Do đó, có thể cần cân nhắc liều azathioprin thấp hơn khi dùng đồng thời với các dẫn xuất aminosalicylat.

Methotrexat

Methotrexat (liều uống 20 mg/m^2) làm tăng AUC của 6-mercaptopurin khoảng 31% và methotrexat (liều 2 hoặc 5 g/m^2 tiêm tĩnh mạch) dẫn đến tăng AUC của 6-mercaptopurin lần lượt là 69 và 93%.

Infliximab

Đã quan sát thấy tương tác giữa azathioprin và infliximab. Bệnh nhân đang sử dụng azathioprin bị tăng thoáng qua nồng độ 6-TGN (6-thioguanin nucleotid, một chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprin) và giảm số lượng bạch cầu trung bình trong những tuần đầu điều trị bằng tiêm truyền infliximab, rồi trở lại mức bình thường sau 3 tháng.

Các thuốc thần kinh cơ

Có bằng chứng lâm sàng cho thấy azathioprin đối kháng tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực như curare, d-tubocurarin và pancuronium. Dữ liệu thực nghiệm xác nhận rằng azathioprin đảo ngược tác dụng phong bế thần kinh cơ của d-tubocurarin, và cho thấy azathioprin có thể làm tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ của succinylcholin.

Tác dụng của azathioprin lên các thuốc khác

Thuốc chống đông máu

https://trungtamthuoc.com/

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

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và, không biết (không thể ước lượng từ dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Nhiễm virus, nấm và vi khuẩn ở bệnh nhân ghép tạng dùng azathioprin kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác
	Ít gặp	Nhiễm virus, nấm và vi khuẩn ở các nhóm bệnh nhân khác
	Rất hiếm gặp	Các trường hợp nhiễm virus JC gây PML đã được báo cáo sau khi sử dụng azathioprin kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác.
U tân sinh lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u, nang và polyp)	Hiếm gặp	U tân sinh bao gồm rối loạn tăng sinh tế bào lympho, ung thư da (khối u melanin và không phải khối u melanin), sarcoma (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ, bệnh ung thư bạch cầu tủy bào cấp và loạn sản tủy.
	Không biết	U lympho tế bào T gan-lách
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp	Suy 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 nguyên hồng cầu không lồ, giảm sản hồng cầu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn
	Rất hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc
Rối loạn hô hấp,	Rất hiếm	Viêm phổi có thể phục hồi

https://trungtamthuoc.com/

lồng ngực và trung thất	gặp	
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Buồn nôn
	Ít gặp	Viêm tụy
	Rất hiếm gặp	Viêm đại tràng, viêm túi thừa và thủng ruột được báo cáo trong nhóm bệnh nhân ghép tạng, tiêu chảy nặng trong nhóm bệnh nhân viêm ruột
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Ứ mật
	Hiếm gặp	Tổn thương gan đe dọa tính mạng
Xét nghiệm	Ít gặp	Kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường
Rối loạn da và mô dưới da	Hiếm gặp	Rụng lông, tóc
	Không biết	Hội chứng Sweet (bệnh da tăng bạch cầu trung tính kèm sốt cấp tính), nhạy cảm ánh sáng

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Bệnh nhân dùng azathioprin một mình hoặc kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch khác, đặc biệt là corticosteroid, đã cho thấy tăng sự nhạy cảm với nhiễm virus, nấm và vi khuẩn, bao gồm nhiễm khuẩn nặng hoặc không điển hình, và tái nhiễm VZV, nhiễm virus viêm gan B và các tác nhân truyền nhiễm khác.

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

Nguy cơ phát triển u lympho không phải Hodgkin và các khối u ác tính khác, đáng chú ý là ung thư da (khối u melanin và không melanin), sarcoma (Kaposi và không phải Kaposi) và ung thư cổ tử cung tại chỗ, tăng ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch, đặc biệt ở bệnh nhân ghép tạng được điều trị tích cực và liệu pháp này nên được duy trì ở mức thấp nhất có hiệu quả. Nguy cơ phát triển u lympho không phải Hodgkin cao hơn ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp bị ức chế miễn dịch, dường như có liên quan một phần đến chính căn bệnh này.

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

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Azathioprin có thể gây suy giảm chức năng tủy xương phụ thuộc liều dùng, nhìn chung có khả năng phục hồi, thường biểu hiện dưới dạng giảm bạch cầu, nhưng đôi khi cũng là thiếu máu và giảm tiểu cầu và hiếm khi là mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu và thiếu máu bất sản. Những điều này đặc biệt xảy ra ở những bệnh nhân dễ bị nhiễm độc tủy, chẳng hạn như những người bị thiếu TPMT và suy thận hoặc gan và ở những bệnh nhân không giảm liều azathioprin khi dùng đồng thời với allopurinol.

Tăng thể tích tiểu thể và hàm lượng huyết sắc tố hồng cầu trung bình phụ thuộc liều dùng và có thể phục hồi, đã xảy ra liên quan đến trị liệu bằng azathioprin.

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Một số triệu chứng lâm sàng khác nhau, dường như là biểu hiện đặc trưng của quá mẫn cảm, đôi khi được miêu tả sau khi dùng azathioprin đường uống và đường tiêm. Đặc điểm lâm sàng bao gồm khó chịu nói chung, chóng mặt, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt, mệt mỏi, xuất huyết, phát ban, viêm mạch, đau cơ, đau khớp, hạ huyết áp, rối loạn chức năng thận, rối loạn chức năng gan và ứ mật.

Dừng azathioprin ngay lập tức và hỗ trợ tuần hoàn khi thích hợp giúp bệnh nhân phục hồi trong phần lớn các trường hợp.

Một bệnh lý cơ bản rõ rệt khác cũng góp phần gây ra các trường hợp tử vong rất hiếm gặp.

Sau phản ứng quá mẫn với azathioprin đường uống và tiêm, việc tiếp tục sử dụng phải được xem xét cẩn thận cho từng bệnh nhân.

Rối loạn tiêu hóa

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

Các biến chứng nghiêm trọng, bao gồm viêm đại tràng, viêm túi thừa và thủng ruột, đã được mô tả ở những người nhận ghép tạng được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, căn nguyên không được biết rõ và có thể liên quan đến corticosteroid liều cao. Tiêu chảy nặng, tái phát khi dùng lại, đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị viêm ruột được điều trị bằng azathioprin. Cần ghi nhớ khả năng thuốc làm trầm trọng thêm các triệu chứng khi điều trị cho những bệnh nhân này.

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

Rối loạn gan mật

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

Tổn thương gan tuy hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng liên quan đến việc sử dụng azathioprin dài hạn đã được ghi nhận chủ yếu ở bệnh nhân ghép tạng. Trong một số trường hợp, việc ngừng dùng azathioprin giúp cải thiện mô gan hoặc các triệu chứng tạm thời hoặc dài hạn.

Rối loạn da và mô dưới da

Rụng tóc đã được mô tả ở một số bệnh nhân dùng azathioprin và các thuốc ức chế miễn dịch khác. Trong nhiều trường hợp, tình trạng này có thể tự khỏi 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 dự kiến giống như ở người lớn.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Nhiễm trùng không rõ nguyên nhân, loét họng, bầm tím và chảy máu là những dấu hiệu chính của quá liều với azathioprin và dẫn đến suy giảm tủy xương có thể tối đa sau 9 đến 14 ngày. Những dấu hiệu này có nhiều khả năng xuất hiện sau khi dùng quá liều dài hạn hơn là quá liều một lần. Đã có

https://trungtamthuoc.com/

một báo cáo về một bệnh nhân dùng quá liều 7,5 g azathioprin. Độc tính quá liều tức thời là buồn nôn, nôn và tiêu chảy, sau đó là giảm bạch cầu nhẹ và bất thường chức năng gan nhẹ. Không có vấn đề với việc phục hồi.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Vì không có thuốc giải độc đặc hiệu, nên theo dõi chặt chẽ công thức máu và tiến hành điều trị hỗ trợ chung cùng với truyền máu thích hợp nếu cần. Các biện pháp tích cực (như 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.

Tác dụng của lọc máu ở những bệnh nhân quá liều azathioprin không được biết, mặc dù có thể thẩm tách được một phần azathioprin.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: L04AX01

Cơ chế tác dụng:

Azathioprin là dẫn xuất imidazol của 6-mercaptopurin (6-MP). Trên *in vivo*, nó nhanh chóng tách thành 6-MP và methylnitroimidazol. 6-MP dễ dàng đi qua màng tế bào và được chuyển đổi nội bào thành một số chất tương tự thiopurin, bao gồm nucleotid có hoạt tính chính, acid thioinosinic. Tỷ lệ chuyển đổi là khác nhau ở từng người. Các nucleotid không đi qua màng tế bào và do đó, không tuần hoàn trong dịch cơ thể. Bất kể là dạng trực tiếp hay có nguồn gốc *in vivo* từ azathioprin, 6-MP được loại bỏ chủ yếu dưới dạng acid thiouric, chất chuyển hóa bị oxy hóa không có hoạt tính. Quá trình oxy hóa này gây ra bởi xanthin oxyase, một loại enzym bị ức chế bởi allopurinol. Hoạt tính của methylnitroimidazol chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, nó dường như làm thay đổi một phần nhỏ hoạt tính của azathioprin so với 6-MP. Nồng độ azathioprin hoặc 6-MP trong huyết tương không có giá trị tiên lượng hiệu quả hay độc tính của các chất này.

Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác vẫn chưa được biết rõ, một số cơ chế được đề xuất bao gồm:

- Phóng thích 6-MP, chất hoạt động như chất ức chế chuyển hoá purin.
- Phong bế các nhóm -SH bằng phản ứng ankyl hóa.
- Ức chế nhiều con đường sinh tổng hợp acid nucleic, do đó ngăn chặn tăng sinh các tế bào liên quan đến thiết lập và khuếch đại đáp ứng miễn dịch.
- Phá hủy acid deoxyribonucleic (DNA) thông qua kết hợp các chất tương tự thiopurin.

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

Azathioprin dường như được hấp thụ tốt ở đường tiêu hóa trên.

Các nghiên cứu trên chuột với ^{35}S-azathioprin cho thấy không có nồng độ lớn bất thường trong bất kỳ mô nào nhưng có rất ít ^{35}S được tìm thấy trong não.

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

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

https://trungtamthuoc.com/

Hấp thu

Azathioprin được hấp thu tốt sau khi uống. Mặc dù không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thức ăn đến azathioprin, các nghiên cứu dược động học đối với 6-mercaptopurin có liên quan đến azathioprin đã được tiến hành. Sinh khả dụng tương đối trung bình của 6-mercaptopurin thấp hơn khoảng 27% sau khi dùng với thức ăn và sữa so với khi để bụng đói qua đêm. 6-mercaptopurin không ổn định trong sữa do sự hiện diện của xanthin oxyase (giảm 30% trong vòng 30 phút). Azathioprin có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc khi đói, nhưng bệnh nhân chỉ nên chọn một cách. Không nên dùng với sữa hoặc các sản phẩm từ sữa.

Sau khi uống ^{35}S-azathioprin, phóng xạ trong huyết tương tối đa xảy ra sau 1-2 giờ và phân rã với thời gian bán hủy là 4 - 6 giờ. Đây không phải là ước tính thời gian bán hủy của azathioprin, nhưng phản ánh sự thải trừ khỏi huyết tương của azathioprin và các chất chuyển hóa có chứa [^{35}S]- của thuốc. Kết quả của quá trình chuyển hóa nhanh và rộng azathioprin là chỉ có một phần phóng xạ đo được trong huyết tương bao gồm phần thuốc không được chuyển hóa.

Azathioprin được bài tiết chủ yếu dưới dạng acid uric 6-thiouric trong nước tiểu. Ngoài ra, tìm thấy trong nước tiểu sản phẩm bài tiết phụ là 1-methyl-4-nitro-5-thioimidazol. Chỉ một lượng nhỏ liều azathioprin được bài tiết dưới dạng không chuyển hóa qua nước tiểu.

Chuyển hoá

Thiopurin S-Methyl Transferase (TPMT)

Hoạt động của TPMT có tương quan nghịch đảo với nồng độ thioguanin nucleotid có nguồn gốc từ 6-mercaptopurin hồng cầu, nồng độ thioguanin nucleotid cao hơn dẫn đến gia tăng mức độ giảm số lượng bạch cầu và bạch cầu trung tính. Ở các bệnh nhân bị thiếu hụt TPMT, nồng độ thioguanin nucleotid gây độc tế bào rất cao.

Xét nghiệm kiểu gen có thể xác định kiểu alen của bệnh nhân. Xét nghiệm kiểu hình xác định nồng độ thiopurin nucleotid hoặc hoạt tính TPMT trong các tế bào hồng cầu và cũng có thể có nhiều thông tin hữu ích.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em - Trẻ thừa cân

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

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 bị urê huyết so với bệnh nhân ghép thận. Vì hiểu biết về các chất chuyển hóa có hoạt tính của azathioprin ở bệnh nhân suy thận còn hạn chế, cần cân nhắc giảm liều cho bệnh nhân suy thận.

Azathioprin và/hoặc các chất chuyển hóa được loại bỏ bằng thẩm tách máu, với khoảng 45% các chất chuyển hóa phóng xạ được loại bỏ trong thời gian lọc máu 8 giờ.

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân suy gan

Một nghiên cứu với azathioprin đã được thực hiện ở ba nhóm bệnh nhân ghép thận: những người không bị bệnh gan, những người bị suy gan (nhưng không bị xơ gan) và những người bị cả suy gan và xơ gan. Nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ 6-mercillinurine cao hơn 1,6 lần ở bệnh nhân suy gan (nhưng không bị xơ gan) và cao hơn 6 lần ở bệnh nhân bị cả suy gan và xơ gan so với nhóm bệnh nhân không bị bệnh gan. Vì thế, cần cân nhắc giảm liều ở bệnh nhân suy gan.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ × 10 viên nén.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

Tiêu chuẩn chất lượng: BP

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

Cơ sở sản xuất: Stallion Laboratories Pvt. Ltd.

Địa chỉ: Plot No.C1B-305, 2,3,4 & 5,G.I.D.C., Kerala (Bavla) Dist.: Ahmedabad, Gujarat State, India (Ấn Độ).