



抑妙寧膜衣錠50毫克

AZAPRINE F.C. Tablets 50mg

衛部藥製字 第 059675 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-09

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含50mg的活性成分azathioprine。

1.2 賦形劑

Lactose Monohydrate, Povidone K-30, Microcrystalline Cellulose 102, Starch 1500
Magnesium Stearate, Alcohol 95% · Opadry II Clear。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

淺黃色圓凸形錠劑，單面有刻痕，且有NO 5標記。

2 適應症

腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病。

【說明】

Azathioprine可單獨作為抗代謝性免疫抑制劑，但常與其他物質（通常是corticosteroids）合用以影響免疫反應。使用數星期或數個月後出現顯著療效，由於伴有類固醇需求減少現象，因此可減少高劑量及長期使用corticosteroids所造成的毒性。

Azathioprine與類固醇及 / 或其他免疫抑制劑合用，可增進器官移植者的存活，例如腎臟、心臟及肝臟移植，並減少腎臟移植接受者對類固醇的需求。

單獨使用azathioprine或平常與類固醇及 / 或其他藥物併用，臨床上出現許多優點（包括降低或停止類固醇的劑量）。對於罹患下列症狀的病人：重度風濕性關節炎；全身性紅斑狼瘡；皮肌炎及多肌炎；自動免疫慢性活動性肝炎；尋常天疱瘡；多重動脈性結節；自動免疫溶血性貧血；慢性不反應期自發性的血小板減少性紫斑。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

在口服途徑無法投藥時再以azathioprine注射劑取代，一旦可口服時，應立即改用口服錠劑。注射劑僅經由靜脈注射投予。查尋專業醫學文獻以作為特殊情況下臨床經驗的指南。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 成人器官移植



根據所採用的免疫抑制療法，口服的初始劑量通常可達5 mg / kg體重 / 日。維持劑量範圍在1-4 mg / kg體重 / 日之間，並依據臨床需要和血液耐受性作調整。臨床證據顯示，避免移植排斥的危險，應無限期使用azathioprine來治療，縱使只須低劑量。

【其他適應症】

一般而言，起始劑量範圍為1-3 mg / kg 體重 / 日，並依據臨床反應（可能需要數週或數月）及血液耐受性，在此劑量範圍內作適度調整。當出現明顯治療反應，應考慮將維持劑量降至能維持此反應的最低劑量。若病人的狀況在三個月內沒有改善，應考慮停用azathioprine。所需的維持劑量可能從低於1 mg / kg體重 / 日到3 mg / kg體重 / 日，視臨床治療症狀和病人個體反應（包括血液的耐受性）斟酌之。

3.3.2 老年人

僅有有限的azathioprine使用於老年病人的經驗。雖然現有資料並未顯示接受azathioprine治療的老年病人副作用發生率會較其他病人高，仍建議應以劑量範圍的下限值給藥（參見3.1 用法用量）。特別應注意監測血液反應，並將維持劑量降至維持臨床反應所需的最低劑量。

4 禁忌

〈依文獻記載〉

Azathioprine不可用於已知對azathioprine或製劑中任何其他成分過敏的病人。醫師應警覺到對 6-mercaptopurine過敏者可能會對azathioprine過敏。

5 警語及注意事項

〈依文獻記載〉

5.1 警語/注意事項

5.1.1 疫苗

活疫苗產生的免疫作用，可能會造成免疫功能低下的宿主發生感染，因此不建議接種活疫苗（參見7. 交互作用）。

5.1.2 Ribavirin

Ribavirin可能會降低azathioprine的藥效，並增加azathioprine的毒性，不建議同時使用ribavirin與azathioprine（參見7. 交互作用）。

5.1.3 監測

使用azathioprine有潛在的危險性，只有病人於接受治療期間能隨時監測到毒性反應，才可使用azathioprine。

應特別注意監測血液毒性反應，並調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低劑量。使用azathioprine的最初8個星期中，建議最少每星期做一次全血細胞計數（包含血小板），高劑量下或有嚴重腎臟 / 肝臟功能不全時更應密切進行測量，後可視情況逐漸減少測量頻率，建議每月做一次全血細胞計數或者至少間隔不要超過三個月。血球計數一出現異常下降的徵兆，便應立即中斷治療，因白血球與血小板在治療中斷後，仍可能會持續減少。

應告知接受azathioprine治療之病人，在有任何感染現象，無預期瘀傷或出血、骨髓抑制情形出現時應立即告訴醫生。

Azathioprine具有肝毒性，治療期間應定期監測肝功能，若病人使用其他具有肝毒性的藥物

或患有肝臟疾病，建議提高監測的頻率。應指示病人一旦出現黃疸的症狀，應立即停用 azathioprine。

5.1.4 黃嘌呤氧化酶抑制劑

當allopurinol或oxipurinol或thiopurinol與azathioprine併用時，azathioprine劑量應減至原劑量的四分之一。

5.1.5 神經肌肉阻斷劑

當azathioprine與神經肌肉阻斷劑（例如 tubocurarine或succinylcholine）併用時，應特別謹慎（參見7. 交互作用）。Azathioprine也可能會增強去極化藥物（例如：succinylcholine）及減少非去極化藥物（例如：tubocurarine）的神經肌肉阻斷作用（參見7. 交互作用）。應教育病人在手術前要告知麻醉醫師正在接受azathioprine治療。

5.1.6 基因多型性

基因檢測無法取代定期全血球監測在臨床治療上之必要性，故在使用azathioprine治療期間，應密切監測血球計數與相關毒性反應。

- 硫嘌呤甲基轉移酶（Thiopurine methyltransferase，TPMT）

先天性缺乏硫嘌呤甲基轉移酶（Thiopurine methyltransferase，TPMT）的病人，對 azathioprine的骨髓抑制作用非常敏感，隨著azathioprine開始治療則易於發展為快速骨髓抑制。若同時併用抑制TPMT的藥物如olsalazine、mesalazine或 sulfasalazine時可能會使情況惡化。且有6-mercaptopurine（6-MP，azathioprine的活性代謝物）併用其他細胞毒性藥物的報告指出，降低TPMT活性與次發性血癌及脊髓發育不全可能有關。部分實驗室可提供TPMT活性缺乏之檢測，但這些檢驗無法辨識出所有具嚴重毒性風險的病人，因此仍必須密切監測血球計數。當與其他主要或次要毒性為骨髓抑制之藥品合併使用時，建議須降低 azathioprine之使用劑量（參見7. 交互作用）。

- NUDT15基因變異型

NUDT15基因變異導致NUDT15酶功能喪失的病人，使用azathioprine治療可能增加嚴重甚至危及生命的骨髓抑制風險，曾有相關死亡案例。在亞裔族群中，此基因突變的頻率較高，因此亞裔病人骨髓抑制的風險較高。不過，基因檢測結果只是顯示風險的可能性高低，不能取代病人的血球計數，不管是否有做基因檢測，皆須密切監測病人之血球計數。

5.3 操作機械能力

並無azathioprine對駕駛或操作機器能力影響的資料。從本藥的藥理作用無法推測會對這些行為有不良影響。

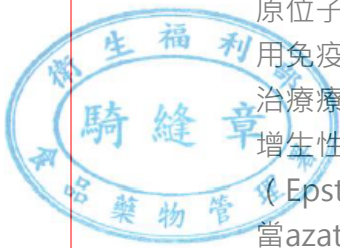
5.5 其他注意事項

5.5.1 過敏

疑似曾經對 6-mercaptopurine發生過敏反應的病人，不建議使用其前驅藥 azathioprine，反之亦然，除非病人經過過敏試驗確認僅對其中一種藥品過敏。

5.5.2 致癌性

接受免疫抑制療法（包括azathioprine）的病人會有較高的風險發生淋巴性增生性疾病及其他惡性腫瘤，特別是皮膚癌（黑色素瘤及非黑色素瘤）、肉瘤（卡波西氏及非卡波西氏）及



原位子宮頸癌。此風險的升高似乎與免疫抑制劑使用的強度及時間有關。有報告指出停止使用免疫抑制劑可能會使淋巴性增生性疾病部分回復。

治療療程包含多樣免疫抑制劑（包含thiopurines）時，應謹慎使用，因為可能發生淋巴性增生性疾病，有致死案例報告。同時多個免疫抑制劑合併使用時，會使人類疱疹病毒第四型（Epstein-Barr virus, EBV）相關的淋巴性增生性疾病風險升高。

當azathioprine單獨使用或是與抗腫瘤壞死因子（anti-TNF）製劑併用或是與其他免疫抑制劑併用，曾通報罹患肝脾T細胞淋巴瘤。雖然大部分的案例是發生在發炎性腸道疾病病人族群，但也曾在其它的病人族群發生。接受多個免疫抑制劑的病人可能有過度免疫抑制的風險，因此治療應維持在最低有效劑量。有較高皮膚癌風險的病人應限制其暴露在陽光或紫外線燈光下，且應穿著保護性衣著並使用高防護係數的遮光劑。

6 特殊族群注意事項

〈依文獻記載〉

6.1 懷孕

曾發生母體內的azathioprine及其代謝物，大量穿過胎盤與羊膜轉移至胎兒。

Azathioprine不可在未經謹慎的風險利益評估之前，給予懷孕或是即將懷孕的病人。

Azathioprine在男性的致畸性仍不確定。如同所有的細胞毒性化學療法，若有一方正接受Azathioprine治療，應採取充分的避孕措施。

曾有母體接觸azathioprine後，胎兒在子宮內生長遲緩、早產及出生體重降低的報告，尤其是併用皮質類固醇時。亦有母親或父親接觸後自然流產的報告。

已有報告母親懷孕時期服用azathioprine，部份新生兒出現白血球減少，及 / 或血小板減少症。因此懷孕期間需額外小心監測血液。

6.2 哺乳

6-Mercaptopurine已經被確認出現在接受azathioprine治療母親之初乳及乳汁中。使用azathioprine的婦女不應授乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

Azathioprine對人類生育力的特殊影響尚未知，但是接受治療後的男性和女性皆有生育成功的案例報告。數個研究報告顯示，低劑量的azathioprine對男性生育力無影響。

使用azathioprine治療對於男性及女性病人已證實會引起染色體異常。從這些異常的發展卻難於評估azathioprine所扮演的角色。染色體異常隨時間而消失，已從使用azathioprine治療病人的後代子孫的淋巴球中被證實。除了極少數的例子外，在那些病人的後代子孫並無明顯的身體異常現象被觀察到。

使用azathioprine治療各類疾病的病人，azathioprine及長波的紫外光（UV）已顯示有協同的染色體斷裂（clastogenic）作用。

對生育力的影響：azathioprine對人類生育力的特殊影響性尚未知，然而接受治療後，男性 / 女性成功生育的案例報告皆有。數個研究報告顯示，低劑量的azathioprine對男性生育力無影響。腎臟移植合併azathioprine治療，不僅緩解慢性腎功能不全，同時也改善男性及女性移植接受者的生育力。

6.5 老年人

參見3.3 特殊族群用法用量。

6.6 肝功能不全

老年人對於腎功能不全或肝功能不全的病人，建議謹慎投予azathioprine，可調降這類病人的azathioprine劑量，並應仔細監測這類病人的血液反應（參見11.2 特殊族群）。

6.7 腎功能不全

對於腎功能不全或肝功能不全的病人，建議謹慎投予azathioprine，可調降這類病人的azathioprine劑量，並應仔細監測這類病人的血液反應（參見11.2 特殊族群）。

6.8 其他族群

6.8.1 萊希尼亨症候群 (Lesch-Nyhan syndrome)

少數證據顯示azathioprine對於hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltrans-ferase缺乏 (Lesch-Nyhan症狀) 的病人並無益處，因此對於這種代謝異常的病人，不應該建議使用azathioprine。

6.8.2 巨噬細胞活化症候群

巨噬細胞活化症候群 (macrophage activation syndrome, MAS) 是一個具生命危險性的疾病，可能發生於有自體免疫疾病的病人，特別是發炎性腸道疾病。接受azathioprine治療可能會升高發生此狀況的風險。如果已發生或預期會發生巨噬細胞活化症候群，應儘早開始評估及治療，並終止azathioprine治療。醫師應留意病人是否有EBV及CMV (巨細胞病毒 cytomegalovirus) 感染的症狀，這些感染可能引發巨噬細胞活化症候群。

6.8.3 水痘帶狀皰疹病毒感染 (參見8. 副作用 / 不良反應)

水痘帶狀皰疹病毒 (VZV ; 水痘及帶狀皰疹) 感染在免疫抑制劑治療期間可能會變得很嚴重。對於下列敘述尤其應特別小心。在給予免疫抑制劑之前，醫師應確認病人是否有VZV病史。血清學的檢驗也許可幫助確認是否曾接觸過。未曾接觸過的病人應避免和有水痘或帶狀皰疹的人接觸。若曾接觸過VZV，應特別小心避免水痘或帶狀皰疹的產生，也可考慮以水痘帶狀皰疹免疫球蛋白 (VZIG) 給予被動免疫。

若病人有VZV感染，應採取適當措施如抗病毒療法或支持療法。

6.8.4 進行性多發性腦白質病變 (PML)

接受azathioprine治療併服其他免疫抑制劑的病人曾被報導發生進行性多發性腦白質病變 (一項由JC病毒所引起的伺機感染)。在出現第一次徵象或疑是PML的症狀時，應暫停免疫抑制的治療，並進行適當的評估以確立診斷 (參見 8. 副作用/不良反應)。

6.8.5 B型肝炎 (參見8. 副作用 / 不良反應)

B型肝炎帶原者 (定義為B型肝炎表面抗原[HBsAg]陽性反應持續六個月以上的病人)，或者病例紀錄顯示過去曾遭受B型肝炎病毒 (HBV) 感染、接受免疫抑制治療而有B型肝炎病毒複製再活化之風險、血清HBV DNA與丙胺酸轉胺酶 (ALT) 無症狀性升高的病人；亦應考慮地方性治療指引，包含口服抗HBV藥物進行預防性治療。

7 交互作用

〈依文獻記載〉

7.1 疫苗

Azathioprine會抑制免疫作用，可造成活疫苗引發非典型而可能有害的反應，因此不建議接受azathioprine治療的病人接種活疫苗 (參見5.1 警語 / 注意事項)。

對死毒疫苗的反應可能會減低，併用azathioprine與皮質類固醇的病人，曾於接種B型肝炎疫苗後

，免疫反應較低。一項小型臨床試驗發現，以專一性抗囊膜抗體的平均濃度判斷，使用標準治療劑量的azathioprine，並不會影響多價肺炎鏈球菌疫苗造成的反應。

7.2 Ribavirin

Ribavirin可抑制肌核苷單磷酸去氫酶 (IMPDH)，而減少具活性的6-硫鳥糞嘌呤核苷酸 (thioguanine nucleotide) 生成。併用azathioprine與ribavirin後，曾發生嚴重的骨髓抑制反應，因此不建議併用azathioprine與ribavirin (參見5.1 警語 / 注意事項)。

7.3 細胞抑制劑與骨髓抑制劑

應儘量避免與細胞抑制劑及具有骨髓抑制毒性的藥物併用，如：penicillamine。有一些相矛盾的臨床報告顯示，azathioprine與trimethoprim/sulfamethoxazole會產生藥物交互作用，造成血液嚴重異常。案例報告指出，azathioprine與血管收縮素轉化 (ACE) 抑制劑併用後，血液可能出現異常。

一般認為cimetidine與indomethacin可能具有骨髓抑制的毒性，而併用azathioprine後，將增強其骨髓抑制毒性。

7.4 Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol及其他黃嘌呤氧化酶抑制劑

Allopurinol、oxipurinol和thiopurinol會抑制xanthine oxidase的活性，而減少生物活性物6-thioinosinic acid轉變成生物不活性物6-thiouric acid。因此當Allopurinol、oxipurinol、thiopurinol和6-mercaptopurine或azathioprine合用時，應將6-mercaptopurine和azathioprine的劑量減為原劑量的25% (參見5.1 警語 / 注意事項)。

其它的黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如：febuxostat可能會降低azathioprine的代謝，從而造成azathioprine血中濃度增加，可能引起毒性，因此不建議二者併用。

7.5 胺基水楊酸 (aminosalicylates)

體外試驗與體內試驗均顯示，胺基水楊酸的衍生物 (如：olsalazine、mesalazine或sulphasalazine) 會抑制TPMT酵素，因此azathioprine與胺基水楊酸類衍生物併用時，可能需減少azathioprine的劑量。

7.6 Methotrexate

口服20 mg/m²的methotrexate可增加6-mercaptopurine的曲線下面積 (AUC) 近 31%，靜脈注射methotrexate 2 g/m²，AUC增加69%，靜脈注射methotrexate 5 g/m²，則AUC 增加93%；因此azathioprine併用高劑量的methotrexate時，應調整azathioprine的劑量，以維持白血球數量在適當的範圍內。

7.7 Infliximab

曾觀察到azathioprine與infliximab之間有交互作用。正在接受azathioprine治療的病人，輸注infliximab後的前數週，6-TGN (6-thioguanine nucleotide, 6-硫鳥糞嘌呤核苷酸，azathioprine的活性代謝物) 短暫升高且白血球數平均值降低，3個月後回復至原來的數值。

7.8 經肌肉阻斷劑 (Neuromuscular blocking agents)

臨床證據顯示，azathioprine會拮抗非去極化肌肉鬆弛劑 (例如：curare, d-tubocurarine, pancuronium) 的作用。試驗數據證實azathioprine會減少d-tubocurarine的神經肌肉阻斷作用，也顯示azathioprine會加強succinylcholine神經肌肉阻斷作用 (參見5.1 警語 / 注意事項)。

7.9 抗凝血劑

曾有報告指出，warfarin、acenocoumarol併用azathioprine後，抗凝血作用受到抑制，因此併用azathioprine後可能需調高抗凝血劑的劑量，建議同時應密切監測凝血功能。

8 副作用/不良反應

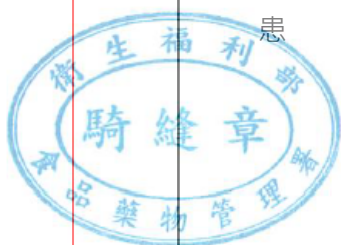
〈依文獻記載〉

8.1 臨床重要副作用/不良反應

Azathioprine並無新的臨床資料可用於決定不良反應發生率。不良反應的發生率也可能因適應症而不同。以下為常用的頻率分類：極常見 $\geq 1/10$ ；常見 $\geq 1/100, < 1/10$ ；不常見 $\geq 1/1000, < 1/100$ ；罕見 $\geq 1/10000, < 1/1000$ ；極罕見 $< 1/10000$ ；不明：無法透過既有的數據進行估算。

不良反應列於下表：

器官系統		副作用
感染及寄生蟲	極常見	接受azathioprine且併用其他免疫抑制劑的移植病人的病毒、黴菌及細菌感染。
	不常見	其他病人族群的病毒、黴菌及細菌感染。
	極罕見	在使用azathioprine治療併服其他免疫抑制劑後，曾有JC病毒相關之進行性多發性腦白質病變（PML）的案例報導。（參見 6.8 其他族群）
良性、惡性及未明示腫瘤（包括囊腫和息肉）	罕見	腫瘤，包括淋巴性增生性疾病、皮膚癌（黑色素瘤及非黑色素瘤）、肉瘤（卡波西氏及非卡波西氏）及原位子宮頸癌、急性骨髓性白血病及骨髓增生異常。（參見5.5 其他注意事項）
	極罕見	肝脾T細胞淋巴瘤。（參見5.5 其他注意事項）
血液及淋巴系統疾患	極常見	白血球減少。
	常見	血小板減少。
	不常見	貧血。
	罕見	顆粒性白血球缺乏、全血球減少、再生不良性貧血、巨球型貧血、紅血球再生不良。
免疫系統疾	不	過敏反應。



	常見	
	極罕見	史帝芬-強森症候群及毒性表皮壞死。
呼吸、胸及縱膈疾患	極罕見	可逆性肺炎。
腸胃疾患	常見	噁心。
	不常見	胰臟炎。
	極罕見	結腸炎、移植病人有憩室炎及腸穿孔的報告、發炎性腸病族群有嚴重腹瀉。
肝膽疾患	不常見	膽汁鬱積。
	罕見	危及生命的肝損傷。
皮膚及皮下組織疾患	罕見	禿頭、光敏感反應。
	不明	急性發熱性嗜中性球紅斑（史維德氏病 Sweet's syndrome）。
檢驗	不常見	肝功能檢查異常。

個別不良反應詳述：

【感染及寄生蟲】

單獨使用azathioprine或併用其他免疫抑制劑（尤其是皮質類固醇）的病人，對病毒、黴菌及細菌感染的感受性會增加，包括嚴重或非典型的感染以及水痘帶狀皰疹病毒（Varicella Zoster Virus，VZV）、B型肝炎以及其他感染源的再活化。

【良性、惡性及未明示腫瘤（包括囊腫和息肉）】

發生淋巴性增生性疾病及其他惡性腫瘤，尤其是皮膚癌（黑色素瘤及非黑色素瘤）、肉瘤（卡波西氏及非卡波西氏）及原位子宮頸癌的風險在接受免疫抑制藥物（包括azathioprine）的病人會升高，此風險的升高似乎與免疫抑制劑使用的強度及時間有關。有報告指出停止使用免疫抑制劑

可能會使淋巴性增生性疾病部分回復。僅有罕見的急性骨髓性白血病及脊髓發育不全（有些與染色體異常有關）的報告。

【血液及淋巴系統疾患】

Azathioprine可能會造成與劑量相關、通常可逆的骨髓功能抑制，大部分表現為白血球減少，但有時也為貧血及血小板減少，罕有顆粒性白血球缺乏、全血球減少及再生不良性貧血。尤其會發生在易有骨髓毒性的病人，如有TPMT缺乏及腎或肝功能不全的病人，以及同時接受allopurinol治療而無法降低azathioprine劑量的病人。

Azathioprine治療也會造成可逆的、劑量相關的平均紅血球體積（mean corpuscular volume）及紅血球血色素含量升高。也曾觀察到巨球型骨髓改變，但巨球型貧血及紅血球製造不良則罕見。

【免疫系統疾患】

給予azathioprine後有時會有數種不同的臨床症狀，可能是過敏特有的表現。臨床表現包括全身倦怠、暈眩、噁心、嘔吐、腹瀉、發燒、寒顫、疹、紅疹、血管炎、結節性紅斑、肌痛、關節痛、低血壓、腎功能不全、肝功能不全及膽汁鬱積。很多案例中已再度投藥確認與azathioprine有關。

大多數案例中，立即停用azathioprine並在適當處給予循環支持即可回復。極罕見的死亡案例則與其他潛在的病因有關。

發生azathioprine過敏反應後，應依個人狀況謹慎考慮是否必須繼續使用azathioprine。

【腸胃疾患】

少數病人於第一次服用azathioprine後有噁心的現象，可改在飯後服用或劑量調整以減輕此症狀。然而，飯後服用可能會降低azathioprine的口服吸收，因此應監測臨床效果。在器官移植者接受免疫抑制治療所出現的嚴重併發症，包括結腸炎、憩室炎及腸穿孔。然而，病因並無清楚，並且與高劑量的類固醇有關。嚴重的腹瀉重複發生在使用azathioprine的病人的發炎性腸疾病已被報告。當治療此種病人時應謹記症狀惡化的可能性可能與藥物有關。

少數使用azathioprine治療的病人曾發生胰臟炎，特別是對腎移植病人及那些被診斷為發炎性腸疾病者。雖然有時再次給藥確定與azathioprine有關連，但是胰臟炎與一個特殊藥物的投予之間的關係是不容易了解的。

【肝膽疾患】

膽汁鬱積及肝功能檢查惡化偶爾會被報告與azathioprine治療有關，且通常在治療停止後可回復。這可能與過敏反應的症狀有關。

長期使用azathioprine與罕見但危及生命的肝損傷有關，且主要發生在移植病人。病理學的發現包括竇狀隙擴張、紫斑性肝炎、靜脈阻塞疾病及結節再生性增生。部份案例中，停用azathioprine可暫時或永久性的改善肝臟的病理或症狀。

【皮膚及皮下組織疾患】

接受azathioprine或其他免疫抑制藥物的病人有些有掉髮的情形。多數案例中，即使繼續治療情況仍會自然改善。禿頭與azathioprine治療間的關聯未知。

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

9 過量

〈依文獻記載〉

【症狀】

Azathioprine過量的主要徵象為無法解釋的感染、喉嚨潰瘍、挫傷及出血，主要來自骨髓抑制並可能

在9-14天後達最大值。這些徵象在長期過量後可能較明顯，而非單一急性過量。曾有病人服用過量的單劑7.5g azathioprine的報告。此過量立即的毒性作用為噁心、嘔吐及腹瀉，並跟隨輕微的白血球減少和肝功能輕微異常。復原並無問題。

【處理】

Azathioprine並無專一性解毒劑，應密切監測血球數量，並施行一般的支持性療法，當需要時同時給予適量輸血。積極治療（如使用活性炭）若未能在服用azathioprine後60分鐘內施行，則通常無效。進一步的處置須依臨床指示或如國家毒物中心之建議進行。

雖然azathioprine可部份被透析，但透析對於服用過量azathioprine的病人的益處仍不明。

10 藥理特性

〈依文獻記載〉

10.1 作用機轉

Azathioprine為6-巯基嘌呤（6-MP）的前驅藥。6-MP不具活性，但可做為嘌呤的拮抗劑，需由細胞攝入，於細胞內同化成硫鳥嘌呤核苷酸（TGN），而產生抑制免疫功能的效果。

TGN與其他代謝物（如：6-甲基巯基嘌呤核糖核苷（6-methyl-mecaptopurine ribonucleotide））可抑制嘌呤重新合成，並抑制嘌呤與核苷相互轉換。TGN也能結合至核酸內，產生藥物的免疫抑制作用。

Azathioprine的作用機轉可能還包括抑制許多核酸生成的路徑，因此防止與免疫反應有關細胞的增生。由於這些機轉，azathioprine可能在治療數週或數月後才有明顯療效。

甲基硝基咪唑（methylnitroimidazole moiety）由azathioprine代謝後產生，而非6-MP代謝產生，其作用目前尚未完全明瞭。然而幾種系統顯示，甲基硝基咪唑可調整azathioprine的活性，而非6-MP的活性。

10.2 藥效藥理特性

Azathioprine和6-MP的血漿濃度與azathioprine的療效或毒性的相關性不佳，因此沒有預測的價值。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致突變性

部分的體內及體外基因毒性分析結果顯示，azathioprine會誘導突變。

10.3.2 致癌性

Azathioprine的長期致癌性研究顯示，投予小鼠及大鼠2倍人類治療劑量時（免疫不全的小鼠劑量較低），淋巴肉瘤、上皮腫瘤及癌的發生率會升高。

10.3.3 生殖毒性

在懷孕大鼠、小鼠及兔子的試驗顯示，在器官發生期間使用5~15 mg / kg體重 / 日劑量的azathioprine會有不同程度的胎兒異常。兔子給予10 mg / kg 體重 / 日時有致畸性。

10.4 藥理治療分類

抗腫瘤劑及免疫調節劑-免疫抑制劑-其它免疫抑制劑，ATC code：L04AX01。

11 藥物動力學特性

〈依文獻記載〉

【吸收】

Azathioprine的吸收並不完全，且變異很大。投予azathioprine 50mg後，6-MP的絕對生體可用率中位數（範圍）為47%（27–80%）。整個胃腸道吸收azathioprine的程度相近，包括胃、空腸與盲腸。然而，投予azathioprine後，6-MP的吸收變異很大，且各個吸收部位的吸收程度也不相同：空腸為吸收最多的部位，次為胃，再來是盲腸。

雖然目前並沒有azathioprine的食物影響研究，但已有6-MP的藥物動力學研究結果，可用於推論azathioprine。進食或喝牛奶後的6-MP相對生體可用率平均值，約較整夜空腹低26%。牛奶含有黃嘌呤氧化酶（xanthine oxidase），因此6-MP在牛奶中並不穩定，30分鐘內便降解30%。Azathioprine應於進食或喝牛奶前至少1小時，或進食或喝牛奶後3小時以上再使用。

【分佈】

目前並不清楚azathioprine達穩定狀態時的分佈體積（ V_{dss} ），而6-MP達穩定狀態時的分佈體積平均值（ $\pm$ 標準差（SD））為0.9（ ± 0.8 ）L/kg，不過因為全身的6-MP均可清除，而不只是清除肝臟部分的6-MP，因此此值可能有些許低估。

約有30%的azathioprine與蛋白質結合。

靜脈注射及口服6-MP後，腦脊髓液（CSF）中的6-MP濃度極低，可以忽略。

【代謝】

在體內，azathioprine很快由穀胱甘肽硫轉移酶（glutathione-S-transferase）分解成6-MP與甲基硝基咪唑。6-MP可輕易穿過細胞膜，廣泛經由許多多重步驟的代謝路徑，代謝成活性或非活性代謝物，而非僅經由一種酵素主導。由於代謝過程複雜，因此抑制一種酶並不會廣泛造成藥效不足或明顯的骨髓抑制情形。代謝6-MP或其次級代謝物的主要酵素為：多型酶硫嘌呤甲基硫轉移酶（TPMT）（參見6.8 其他族群）、黃嘌呤氧化酶（參見7. 交互作用）、肌核苷單磷酸去氫酶（inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH）（參見7. 交互作用）、次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶（hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, HPRT）等。其他參與生成活性與非活性代謝物的酵素為：鳥嘌呤核苷單磷酸合成酶（guanosine monophosphate synthetase, GMPS，可合成TGN）與三磷酸肌苷焦磷酸酶（inosine triphosphate pyrophosphatase, ITPase）。Azathioprine也可由乙醛氧化酶（aldehyde oxidase）代謝成可能具有活性的產物8-hydroxy azathioprine，而其他代謝路徑也會產生多種非活性的代謝物。

有證據顯示，代謝azathioprine的不同酵素系統的基因編碼多態性，可預測使用azathioprine可能產生的藥物不良反應。

- 硫嘌呤甲基轉移酶（Thiopurine methyltransferase, TPMT）

TPMT的活性與紅血球6-MP衍生的硫鳥糞嘌呤核苷酸濃度成反比，硫鳥糞嘌呤核苷酸的濃度愈高，白血球與嗜中性白血球數量的降幅就愈大。缺乏TPMT的人，具有細胞毒性的硫鳥糞嘌呤核苷酸濃度，將升得非常高。

基因型定型測試可測定病人的對偶基因型。目前95%的人因為具有TPMT*2、

TPMT*3A與TPMT*3C 這三個對偶基因，因此TPMT的活性較低。約0.3%（1:300）的病人，TPMT基因上有兩個對偶基因不具功能（缺乏同型合子），酶的活性極低，甚至無法測得活性；約10%的病人具有一個TPMT對偶基因不具功能（異型合子），因而TPMT的活性居中或低下；90%的人具有兩個功能性對偶基因，因此TPMT的活性正常；而約有2%的人，TPMT的活性非常高。表現型測試可測定紅血球內的巯基嘌呤核苷酸（thiopurine nucleotide）濃度或TPMT的活性，可傳達一些訊息。

- NUDT15 基因變異型



近期研究顯示導致NUDT15酶功能喪失的NUDT15基因變異型NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (或稱為NUDT15 R139C [rs116855232]) 與thiopurine-mediated的毒性 (例如白血球減少症和禿頭) 之間存在很強的關聯性。NUDT15 c.415C>T基因變異的頻率具有種族差異性，在東亞人中為9.8%、在西班牙裔中為3.9%、在歐洲人中為0.2%、在非洲人中為0.0%，表明亞洲族群的風險較高。帶有NUDT15基因變異同型合子 (NUDT15T 危險對偶基因) 的病人發生thiopurine毒性的風險超越C同型合子。

【排除】

口服100 mg 35 S-azathioprine 24小時後，50%的放射標記成分從尿液排除，12%從糞便排除。排除至尿液中的主要成分為非活性的氧化代謝物硫尿酸 (thiouric acid)，azathioprine與6-MP則不到2%。Azathioprine的排除率很高，一般病人的總清除率高於3L/min。目前並無azathioprine的腎清除率與半衰期的數據，而6-MP的腎清除率為191 mL/min/m²，半衰期為0.9小時。Mercaptopurine (azathioprine 的代謝物) 已經被確認出現在接受azathioprine治療母親之初乳及乳汁中。

11.2 特殊族群

【老年人】

目前尚未針對老年人進行任何試驗。

【腎功能不全】

Azathioprine的試驗顯示，與腎臟移植的病人相比，尿毒症病人6-MP的藥物動力學並無差異。由於azathioprine的活性代謝物在腎功能不全病人體內情形，所知不多，因此腎功能不全病人的azathioprine劑量應調低 (參見3.1 用法用量)。

血液透析可排除azathioprine及 / 或其代謝物：透析8小時後，排除約45%具放射標記的代謝物。

【肝功能不全】

Azathioprine的一項試驗，研究對象為3組腎臟移植病人：未罹患肝臟疾病組、肝功能不全但無肝硬化組、肝功能不全且肝硬化組。試驗顯示，相較於未罹患肝臟疾病的受試者，肝功能不全但無肝硬化的受試者，體內6-巯基嘌呤 (6-mercaptopurine) 的量高出1.6倍，肝功能不全且肝硬化的受試者則高出6倍，因此肝功能不全病人的劑量應減低 (參見3.1 用法用量)。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000 錠塑膠瓶裝，PTP鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

貯存於25°C以下，避光。

14 病人使用須知

【安全操作】

醫護人員操作azathioprine裸錠時，應遵循當地建議或規定的細胞毒性藥物操作準則。

111.12.09

若膜衣是完整的，則操作azathioprine膜衣錠是沒有風險的。Azathioprine膜衣錠不應分割，且若膜衣是完整的，則操作時無額外注意事項。

15 其他

【不相容性】

Azathioprine錠劑無此報告。

【丟棄注意事項】

Azathioprine應以符合當地法規對銷毀危險物質所要求的適當方式丟棄。

製造廠

皇佳化學製藥股份有限公司

高雄市鳥松區埔安街1號

藥商

意欣國際有限公司

高雄市三民區懷安街119號