裕利股份有限公司　函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：賴 小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23606
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受 文 者：　天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：　中華民國111年03月10日

發文字號：　111 裕字-第000392號

主　　旨：本公司銷售安沛國際有限公司之產品「IMURAN AZATHIOPRINE TABLETS 50MG B.P.，移護寧５０毫克錠(衛署藥輸字第009147號)」，外包裝、仿單變更事宜，如說明段。

說　　明

一、　本公司銷售安沛國際有限公司之產品「IMURAN AZATHIOPRINE TABLETS 50MG B.P.，移護寧５０毫克錠(衛署藥輸字第009147號)」承蒙　貴院採用，特此致謝。

二、　接獲原廠通知，上述產品因製造廠名變更為「Aspen SA Operations (Pty) Ltd」及製造廠地址變更為「CORNER OF FAIRCLOUGH ROAD AND GIBAUD ROAD, KORSTEN, GQEBERHA 6020, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA」，故外包裝、仿單內容等變更圖示如附件所示，由批號: A899107起變更。

三、　特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便之處懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件:原廠公文、衛福部核准函、許可證、外包裝及仿單變更對照

裕利股份有限公司
負責人　凱珀斯

正本

安沛國際有限公司

聯絡地址：台北市敦化南路二段 207 號 20 樓 A 室
連 絡 人：溫祐德
電　　話：(02) 2730-3083
傳　　真：(02) 2730-3098
電子郵件：yute.wen@tw.aspenpharma.com

105 台北市松山區南京東路四段 126 號 10 樓
受 文 者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：民國 111 年 3 月 8 日
發文字號：安(業)字第 110－010 號
速別：最速件
附件：
1. 衛生福利部製造廠名稱變更同意函
2. 衛生福利部製造廠地址變更同意函
3. 衛生福利部國外製造廠 GMP 書面審查書
4. 行政院衛生署藥品許可證
5. 外包裝及仿單變更對照表

主　　旨：本公司產品「移護寧５０毫克錠 IMURAN AZATHIOPRINE TABLETS 50MG B. P. 衛署藥輸字第 009147 號」外包裝、仿單變更事由，如說明段。

說　　明：

一. 本公司產品「移護寧５０毫克錠 IMURAN AZATHIOPRINE TABLETS 50MG B.P. 衛署藥輸字第 009147 號」因製造廠名稱變更為「Aspen SA Operations (Pty) Ltd」及製造廠地址變更為「CORNER OF FAIRCLOUGH ROAD GIBAUD ROAD, KORSTEN, GQEBERHA 6020, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA」，故外包裝、仿單內容等變更圖示如附件所示，由批號 A899107 起變更。

二. 本公司授權裕利/吉程股份有限公司代為轉呈各醫療院所，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

正本：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司
副本：

負責人：饒啟璋

檔　　號:
保存年限:

衛生福利部 函

地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：劉思岑
聯絡電話：(02)2787-7681
電子信箱：scliu880@fda.gov.tw

受文者：安沛國際有限公司

發文日期：中華民國110年10月28日
發文字號：衛授食字第1101496346號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：有關貴公司申請藥品許可證「移護寧50毫克錠」(衛署藥輸字第009147號)製造廠名稱變更一案(案號：1101496346)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司110年8月3日安(法)字第107-057號藥品變更登記申請書及110年10月25日安(法)字第 110-089 號函。

二、申請變更項目：製造廠名稱，變更為「Aspen SA Operations (Pty) Ltd」。

三、依食品藥物管理署109年5月4日FDA藥字第1090009566號函，貴公司仍應於核准日起一年內補齊經文書驗證之GMP證明文件正本。

正本：安沛國際有限公司
副本：電子公文交換章 2021/11/03 14:45:54

檔　　號:
保存年限:

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路488號
聯絡人：劉思岑
聯絡電話：(02)2787-7681
傳真：
電子郵件：scliu880@fda.gov.tw

受文者：安沛國際有限公司

發文日期：中華民國110年12月17日
發文字號：衛授食字第1101498785號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：有關貴公司申請藥品許可證「移護寧50毫克錠」(衛署藥輸字第009147號)製造廠地址變更一案(案號：1101498785)，本部同意，請查照。

說明：

一、復貴公司110年10月13日安(法)字第107-085號藥品變更登記申請書。

二、申請變更項目：製造廠地址，變更為「CORNER OF FAIRCLOUGH ROAD AND GIBAUD ROAD, KORSTEN, GQEBERHA 6020, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA」。

三、依食品藥物管理署109年5月4日FDA藥字第1090009566號函，貴公司仍應於核准日起一年內補齊經文書驗證之GMP證明文件正本。

正本：安沛國際有限公司
副本：電子公文交換章 2021/12/21 10:55:44

檔　　號:
保存年限:

衛生福利部　函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路488號
聯絡人：陳玉峯
聯絡電話：(02)2787-7033
傳真：(02)2787-7023
電子郵件：pointsyu@fda.gov.tw

受文者：安沛國際有限公司

發文日期：中華民國110年12月28日
發文字號：衛授食字第1106014075號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請輸入藥品國外製造廠GMP定期檢查之書面審查併廠名、廠址變更（案號：F110021040號）乙案，經核所附資料暫予核准，核准事項如說明段二，請查照。

說明：

一、復貴公司110年5月7日輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表(書審案)、110年9月16日安(法)字第110-073號函、110年10月15日安(法)字第110-081號輸入藥品國外製造廠GMP核備函變更申請表、110年10月19日安(法)字第110-088號函、110年10月27日安(法)字第110-095號函、110年11月4日Email提供之原廠補充資料及110年12月10日安(法)字第110-110號函。

二、本案登記事項如下：

(一)製造廠名稱：Aspen SA Operations (Pty) Ltd Unit 4。

(二)製造廠地址：Corner of Fairclough Road and Gibaud Road, Korsten, Coddenha 6020, Republic of South

Africa。

(三)核定編號：113-1472。

(四)核定劑型：非無菌產品：固體劑型：著衣錠(限細胞毒類)。

(五)有效期限：113年10月31日。

(六)代理輸入之藥商：安沛國際有限公司。

三、依藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法相關規定，貴公司應於有效期間屆滿之六個月前，向本部食品藥物管理署主動申請檢查。上開登記事項第(一)、(二)(以門牌整編為限)及(六)項變更，應自變更事實發生之日起90日內申請變更登記；第(四)項變更，應重新申請檢查。

四、說明二所載藥廠原工廠資料核准函原登載製造廠名稱及地址為「Aspen Port Elizabeth (Pty) Ltd Unit 4 」(Cnr. Fairclough Road and Gibaud Road, Korsten, PORT ELIZABETH 6020, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA)，經核所附資料，同意變更為「Aspen SA Operations (Pty) Ltd Unit 4」(Corner of Fairclough Road and Gibaud Road, Korsten, Gqeberha 6020, Republic of South Africa)。

五、貴公司原檢附之國外製造廠變更之官方證明文件影本，未經簽證，最遲須在文到一年內(或本部食品藥物管理署視疫情調整期限)補到經簽證之文本，倘未於前述期限內補到者，本核准函將予以註銷。

六、貴公司所持有GMP核准函倘經本部廢止或未持續申請定期檢查且原核定之有效期限逾期失效時，本核准函相關之藥品

許可證依本部食品藥物管理署(前行政院衛生署食品藥物管理局)102年3月25日FDA藥字第1011408117號函規定處理。

正本：安沛國際有限公司
副本：電子公文交換章 2021/12/28 15:25:10

行政院衛生署藥品許可證

衛署藥輸字第 009147 號

簽審文件號碼：DHA00200914703

中文名稱： 移護寧 50 毫克錠

英文名稱： Imuran Azathioprine Tablets 50mg B.P.

類　　別： 本藥須由醫師處方使用

藥商名稱： 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

劑　　型： 膜衣錠

製造廠名稱： EXCELLA GMBH

包裝種類： 100 粒盒裝

製造廠地址： (p)NURNBERGER STRASSE 12, D-90537 FEUCHT, GERMANY (續如後)

處　　方：

Each tablet contains:
Azathioprine ····· 50 mg

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

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

行政院衛生署署長

邱文達

發證日期 壹佰零貳 年 肆 月 貳拾玖 日

有效日期 壹佰零柒 年 玖 月 捌 日

核准展延至	112年 9月 8日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
文號	071491031			

1-11286

變更事項	核准文號	核准日期	變更事項	核准文號	核准日期
其他					

代理權移轉

安沛國際有限公司

衛生福利部食品藥物管理署 校對之章

0260 02874

核准變更項目：製造廠名稱

變更為「EXCELLA GMBH & CO. KG」。

0560 07401

106. 3. 06

國外許可證持有者變更：

Aspen Global Incorporated

GBS plaza, CNR LA Salette and Royal Roads, Grand Bay, Mauritius

1071491269

107. 5. 24

成品製造廠變更為：

廠名：ASPEN PORT ELIZABETH (PYT) LTD UNIT 4

廠址：CNR. FAIRCLOUGH ROAD AND GIBAUD ROAD, KORSTEN, PORT ELIZABETH 6020, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA

1081492154

108. 2. 17

製造廠名稱變更：

Aspen SA Operations (Pty) Ltd

製造廠廠址變更：

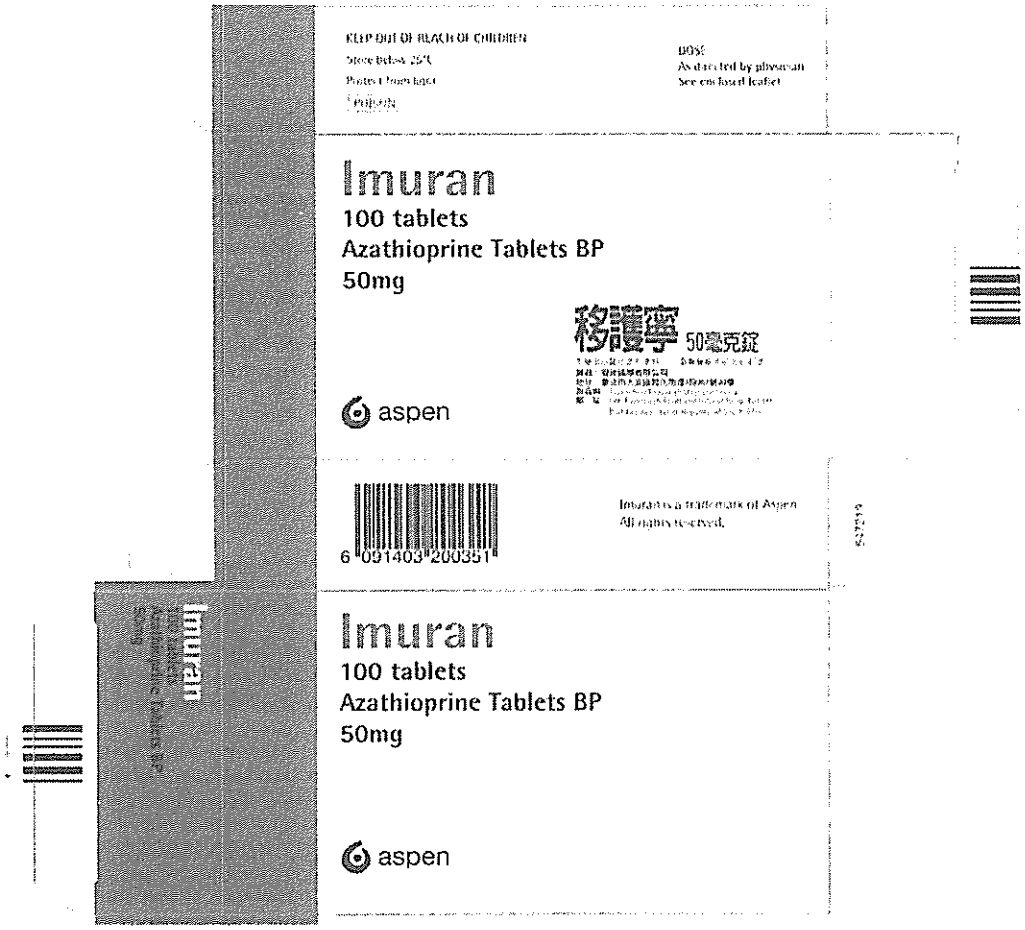
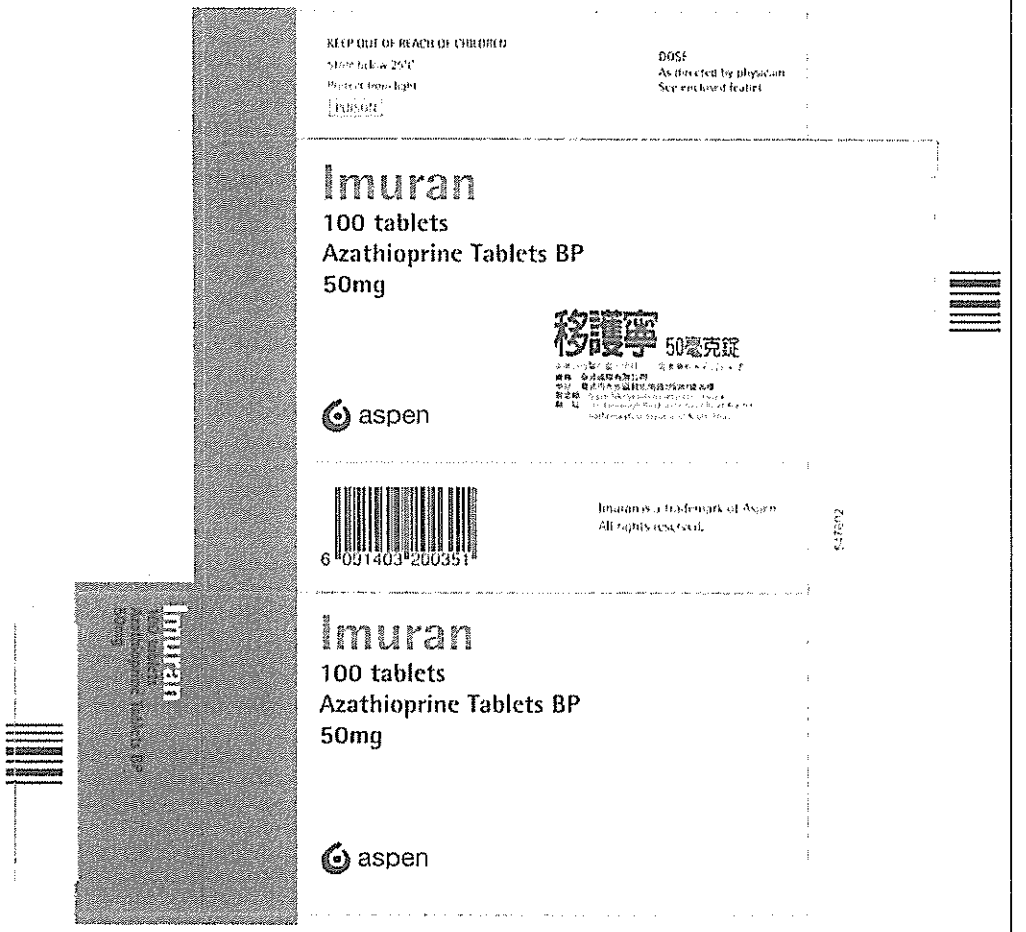
CORNER OF FAIRCLOUGH ROAD AND GIBAUD ROAD, KORSTEN, GQEBERHA 6020, REPUBLIC OF SOUTH AFRICA

10. 12. 17

(o)SUEDWESTPARK 50, D-90449 NURNBEPG, GERMANY

(許可證持有者) ASPEN PHARMA TRADING LIMITED

12/13 EXCHANGE PLACE, CUSTOM HOUSE DOCKS, INTERNATIONAL FINANCIAL SERVICES CENTRE DUBLIN 1, IRELAND

變更前 外盒 (63 x 26 x 116 mm)	變更後 外盒 (63 x 26 x 116 mm)
	

576546

移護寧 50 毫克錠
IMURAN Azathioprine Tablets 50mg B.P.

衛署藥輸字第 009147 號

【定性與定量組成】
每錠含 50 mg 的活性成分 azathioprine
【劑型】
膜衣錠
【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:
IMURAN 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。 IMURAN 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 IMURAN 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。
【劑量與用法】
本藥須由醫師處方使用
在口服途徑無法投藥時再以 IMURAN 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，查詢專業醫學文獻以作為特殊情況下臨床經驗的指南。
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 IMURAN 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。若患者的狀況在三個月內沒有改善，應考慮停用 IMURAN。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。
老年人 *(參見劑量與用法 - 腎功能不全及肝功能不全)*
僅有有限的 IMURAN 使用於老年患者的經驗。雖然現有資料並未顯示接受 IMURAN 治療的老年患者副作用發生率會較其他患者高，仍建議應以劑量範圍的下限值給藥(參見劑量與用法 - 成人)。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。

【禁忌症】
IMURAN 不可用於已知對 azathioprine 或製劑中任何其他成分過敏的患者。醫師應警覺到對 6-mercaptopurine 過敏者可能會對 IMURAN 過敏。
【警語及注意事項】
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(參見藥物交互作用)。
Ribavirin 可能會降低 IMURAN 的藥效，並增加 IMURAN 的毒性，不建議同時使用 ribavirin 與 IMURAN(參見藥物交互作用)。
監測 使用 IMURAN 有潛在的危險性，只有病患於接受治療期間能隨時監測到毒性反應，才可使用 IMURAN。 應特別注意監測血液反應，並調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低的劑量。 使用 IMURAN 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 / 肝臟機能不全時更應多做測量。後可視情況逐漸減少測量頻率。建議每個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 IMURAN 治療之病患，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。若能及早停用 IMURAN，骨髓抑制便可逆轉。
IMURAN 具有肝毒性，治療期間應定期監測肝功能，若患者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。應指示患者一旦出現黃疸的症狀，應立即停用 IMURAN。先天性缺乏 thiopurine 甲基轉移酶(TPMT)患者，可能對 IMURAN 的骨髓抑制作用非常的敏感，而隨著 IMURAN 的開始治療則易於發展為快速骨髓抑制，若同時併用會抑制 TPMT 的藥物如 olsalazine、mesalazine 或 sulphasalazine 時可能會使情況惡化，且有 6-mercaptopurine(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骨髓發育不全可能有關(參見不良反應)。有些實驗室可提供檢測 TPMT 的缺乏，雖然這些檢驗無法確認出所有可能會有嚴重毒性的患者，因此仔細的監測血球數仍是必要的。其他主要或次要毒性為骨髓抑制的藥物，與 IMURAN 併用時，需減少 IMURAN 的劑量(參見藥物交互作用)。
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 IMURAN，反之亦然，除非病人經過敏試驗確認僅對其中一種藥品過敏。
腎及 / 或肝功能不全 對於腎功能不全或肝功能不全的患者，建議謹慎投予 IMURAN，可調降這類患者的 IMURAN 劑量，並應仔細監測這類患者的血液反應(參見劑量與用法、藥物動力學)。
萊希尼亨症候群(Lesch-Nyhan syndrome)
少數證據顯示 IMURAN 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 IMURAN。
突變性 使用 IMURAN 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 IMURAN 所扮演的角色。 染色體異常隨時間而消失，已從使用 IMURAN 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 IMURAN 治療各類疾病的病人，IMURAN 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 IMURAN 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 IMURAN 對男性生育力無影響。腎臟移植合併 IMURAN 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。
致癌性 *(參見不良反應)* 接受免疫抑制療法(包括 IMURAN)的患者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 IMURAN 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患者族群，但也曾在其它的疾患族群發生，接受多

療程包含多種免疫抑制劑(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，會使人類皰疹病毒第四型(Epstein-Barr virus, EBV)相關的淋巴性增生性疾病風險升高。當 IMURAN 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 細胞淋巴癌。雖然大部分的案例是發生在發炎性腸道疾病患者族群，但也曾在其它的病患族群發生。接受多個免疫抑制劑的患者可能會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患者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。

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 IMURAN 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 IMURAN 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。

水痘帶狀皰疹病毒感染*(參見不良反應)* 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，醫師應確認患者是否有 VZV 病史，血清學的檢驗也許可幫助確認是否曾接觸過。未曾接觸過的患者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。若患者有 VZV 感染，應採取適當措施如抗病毒療法或支持療法。

進行性多發性腦白質病變(PML) 接受 IMURAN 治療併服其他免疫抑制劑的患者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(參見不良反應)。

B 型肝炎*(參見不良反應)* 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患者)，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 與丙胺酸轉胺脢(ALT)無症狀性升高的患者；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。

黃嘌呤氧化酶抑制劑 當 allopurinol 或 oxipurinol 或 thiopurinol 與 IMURAN 併用時，IMURAN 劑量應減至原劑量的四分之一。

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

【藥物交互作用】

疫苗 IMURAN 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 IMURAN 治療的患者接種活疫苗(參見警語及注意事項)。對死毒疫苗的反應可能會減低，併用 IMURAN 與皮質類固醇的患者，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，以專一性抗黴漿抗體的平均濃度判斷，使用標準治療劑量的 IMURAN，並不會影響多價肺炎鏈球菌疫苗造成的反應。

併用藥物對 IMURAN 的影響

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 IMURAN 與 ribavirin 後，曾發生嚴重的骨髓抑制反應，因此不建議併用 IMURAN 與 ribavirin(參見警語及注意事項)。

細胞抑制劑與骨髓抑制劑*(參見警語及注意事項)* 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，IMURAN 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，IMURAN 與血管收縮素轉化酶(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 IMURAN 後，將增強其骨髓抑制毒性。

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 IMURAN 合用時，應將 6-mercaptopurine 和 IMURAN 的劑量減為原劑量的 25%(參見劑量與用法)。其它的黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如 febuxostat 可能會降低 IMURAN 的代謝，從而造成 IMURAN 血中濃度增加，可能引起毒性，因此不建議二者併用。

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 IMURAN 與胺基水楊酸類衍生物併用時，可能需減少 IMURAN 的劑量 (參見警語及注意事項)。

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

Infliximab 曾觀察到 IMURAN 與 infliximab 之間有交互作用。正在接受 IMURAN 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，IMURAN 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。

神經肌肉阻斷劑(Neuromuscular blocking agents) 臨床證據顯示，IMURAN 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 IMURAN 會減少 d-tubocurarine 的神經肌肉阻斷作用，也顯示 IMURAN 會加強 succinylcholine 神經肌肉阻斷作用(參見警語及注意事項)。

IMURAN 對其他藥物的影響

抗凝血劑 曾有報告指出，warfarin、acenocoumarol 併用 IMURAN 後，抗凝血作用受到抑制，因此併用 IMURAN 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。

【生育力、懷孕與授乳】

生育力 IMURAN 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 IMURAN 對男性生育力無影響(參見警語及注意事項)。

懷孕 曾發生母體內的 IMURAN 及其代謝物，大量穿過胎盤與羊膜轉移至胎兒。IMURAN 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患者。IMURAN 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 IMURAN 治療，應採取充分的避孕措施。曾有母體接觸 IMURAN 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 IMURAN，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。

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

【對駕駛及機械操作能力的影響】

並無 IMURAN 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。

【不良反應】

安全性摘要 IMURAN 並無新的臨床資料可用於決定不良反應發生率，不良反應的發生率因適應症而不同，

下為常用的頻率分類：極常見 ≥1/10；常見 ≥1/100, <1/10；不常見 ≥1/1000, <1/100；罕見 ≥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 IMURAN 且併用其他免疫抑制劑的移植患者的病毒、黴菌及細菌感染
	不常見	其他患者族群的病毒、黴菌及細菌感染
	極罕見	在使用 IMURAN 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（參見警語及注意事項）
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（參見警語及注意事項）
	極罕見	肝脾 T 細胞淋巴癌（參見警語及注意事項）
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
免疫系統疾患	不常見	過敏反應
	極罕見	史蒂芬－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、移植患者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 IMURAN 或併用其他免疫抑制劑（尤其是皮質類固醇）的患者，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疱疹病毒（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 IMURAN）的患者會升高，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骨髓發育不全（有些與染色體異常有關）的報告。

血液及淋巴系統疾患 IMURAN 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患者，如有 TPMT 缺乏及腎或肝功能不全的患者，以及同時接受 allopurinol 治療而無法降低 IMURAN 劑量的患者。IMURAN 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 IMURAN 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、肌痛、關節痛、低血壓、腎功能不全、肝功能不全及膽汁鬱積（參見不良反應－肝膽疾患）。很多案例中已再度投藥確認與 IMURAN 有關。大多數案例中，立即停用 IMURAN 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 IMURAN 過敏反應後，應依個人狀況謹慎考慮是否必須繼續使用 IMURAN。

腸胃疾患 少數病人於第一次服用 IMURAN 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 IMURAN 的口服吸收，因此應監測臨床效果（參見藥理學特性）。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 IMURAN 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 IMURAN 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 IMURAN 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 IMURAN 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（參見不良反應－免疫系統疾患）。長期使用 IMURAN 與罕見但危及生命的肝損傷有關，且主要發生在移植患者。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 IMURAN 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 IMURAN 或其他免疫抑制藥物的患者有些有掉髮的情形，多數案例中，即使繼續治療情況仍會自然改善，禿頭與 IMURAN 治療間的關聯未知。

【過量】

症狀 IMURAN 過量的主要徵象為無法解釋的感染、喉嚨潰瘍、瘀傷及出血，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，曾有患者服用過量的單劑 7.5 g IMURAN 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（如使用活性碳）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 IMURAN 可部份被透析，但透析對於服用過量 IMURAN 的患者的益處仍不明。

藥理學特性

【藥效學】

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

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糞嘌呤核苷酸（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-mercaptopurine ribonucleotide））可抑制嘌呤重新合成，並抑制嘌呤與核苷相互轉換，TGN 也能結合至核酸中，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

人，於細胞內同化成為鳥糞嘌呤核苷酸（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，IMURAN 可能在治療數週或數月後才有明顯療效。甲基硝基咪唑（methylnitroimidazole）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。

藥效作用 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。

【藥物動力學】

吸收 Azathioprine 的吸收並不完全，且變異很大，投予 azathioprine 50 mg 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%（參見藥物動力學）。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（參見劑量與用法）。

分佈 目前並不清楚 azathioprine 達穩定狀態時的分佈體積（Vdss），而 6-MP 達穩定狀態時的分佈體積平均值（±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）（參見警語及注意事項）、黃嘌呤氧化酶（參見藥物交互作用）、肌核苷單磷酸去氫酶（inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH）（參見藥物交互作用）、次黃嘌呤－鳥嘌呤磷酸核苷轉移酶（hypoxanthine guanine phosphribosyltrasferase, 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（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患者的對偶基因型，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）的患者，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% 的患者具有一個 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（參見警語及注意事項）。

排除 口服 100 mg 35S-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，一般患者的總清除率高於 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/m^2，半衰期為 0.9 小時。

Mercaptopurine（azathioprine 的代謝物）已經被確認出現在接受 IMURAN 治療母親之初乳及乳汁中。

特殊族群

老年人 目前尚未針對老年人進行任何試驗（參見劑量與用法）。

腎功能不全 Azathioprine 的試驗顯示，與腎臟移植的患者相比，尿毒症患者 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患者體內情形，所知不多，因此腎功能不全患者的 azathioprine 劑量應調低（參見劑量與用法）。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 組腎臟移植患者：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，因此肝功能不全患者的劑量應減低（參見劑量與用法）。

【臨床前安全性資料】

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。

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。

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。

藥劑學特性

【賦型劑】 Lactose Monohydrate; Maize Starch; Pregelatinised Starch; Magnesium Stearate; Stearic Acid; Purified Water; Macrolgol 400; Hypromellose

【不相容性】 IMURAN 錠劑無此報告。

【有效期限】 有效期限標示於包裝

【貯存注意事項】 貯存於 25°C以下，避光。

【容器之性質與內容物】 錠劑：4 – 1000 粒盒裝。

【丟棄及操作注意事項】

安全操作 醫護人員操作 IMURAN 模錠時，應遵循當地建議或規定的細胞毒性藥物操作準則。若膜衣是完整的，則操作 IMURAN 膜衣錠是沒有風險的。IMURAN 膜衣錠不應分割，且若膜衣是完整的，則操作[illegible]

丟棄 IMURAN 應以符合當地法規[illegible]的適當方式丟棄。

aspen

製造廠：Aspen Port Elizabeth (Pty) Ltd Unit 4
廠　址：Cnr. Fairclough Road and Gibaud Road, Korsten, Port Elizabeth 6020, Republic of South Africa
藥　商：安浦國際有限公司
地　址：台北市大安區敦化南路2段207號20樓

AZA-2002-01
CCDS v24

576546

576994

移護寧 50 毫克錠
IMURAN Azathioprine Tablets 50mg B.P.

衛署藥輸字第 009147 號

【定性與定量組成】
每錠含 50 mg 的活性成分 azathioprine
【劑型】
膜衣錠
【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：
IMURAN 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。IMURAN 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 IMURAN 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。
【劑量與用法】
本藥須由醫師處方使用
在口服途徑無法投藥時再以 IMURAN 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。查詢專業醫學文獻以作為特殊情況下臨床經驗的指南。
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 IMURAN 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。若患者的狀況在三個月內沒有改善，應考慮停用 IMURAN。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。
老年人（*參見劑量與用法 - 腎功能不全及肝功能不全*）
僅有有限的 IMURAN 使用於老年患者的經驗，雖然現有資料並未顯示接受 IMURAN 治療的老年患者副作用發生率會較其他患者高，仍建議應以劑量範圍的下限值給藥（參見劑量與用法 - 成人）。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。

【禁忌症】
IMURAN 不可用於已知對 azathioprine 或製劑中任何其他成分過敏的患者。醫師應警覺到對 6-mercaptopurine 過敏者可能會對 IMURAN 過敏。
【警語及注意事項】
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（參見藥物交互作用）。Ribavirin 可能會降低 IMURAN 的藥效，並增加 IMURAN 的毒性，不建議同時使用 ribavirin 與 IMURAN（參見藥物交互作用）。
監測 使用 IMURAN 有潛在的危險性，只有病患於接受治療期間能隨時監測到毒性反應，才可使用 IMURAN。應特別注意監測血液反應，並調降維持劑量以達到臨床反應所需之最低的劑量。使用 IMURAN 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／肝臟機能不全時更應多做測量，後可視情況逐漸減少測量頻率，建議每個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 IMURAN 治療之病患，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，若能及早停用 IMURAN，骨髓抑制便可逆轉。
IMURAN 具有肝毒性，治療期間應定期監測肝功能，若患者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。應指示患者一旦出現黃疸的症狀，應立即停用 IMURAN。先天性缺乏 thiopurine 甲基轉移酶（TPMT）患者，可能對 IMURAN 的骨髓抑制作用非常的敏感，而隨著 IMURAN 的開始治療則易於發展為快速骨髓抑制。若同時併用會抑制 TPMT 的藥物如 olsalazine、mesalazine 或 sulphasalazine 時可能會使情況惡化，且有 6-mercaptopurine（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（參見不良反應），有些實驗室可提供檢測 TPMT 的缺乏，雖然這些檢驗無法確認出所有可能會有嚴重毒性的患者，因此仔細的監測血球數仍是必要的。其他主要或次要毒性為骨髓抑制的藥物，與 IMURAN 併用時，需減少 IMURAN 的劑量（參見藥物交互作用）。
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 IMURAN，反之亦然，除非病人經過敏試驗確認僅對其中一種藥品過敏。
腎及／或肝功能不全 對於腎功能不全或肝功能不全的患者，建議謹慎投予 IMURAN，可調降這類患者的 IMURAN 劑量，並應仔細監測這類患者的血液反應（參見劑量與用法、藥物動力學）。
萊希尼亨症候群（Lesch-Nyhan syndrome）
少數證據顯示 IMURAN 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 IMURAN。
突變性 使用 IMURAN 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 IMURAN 所扮演的角色。染色體異常隨時間而消失，已從使用 IMURAN 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 IMURAN 治療各類疾病的病人，IMURAN 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 IMURAN 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 IMURAN 對男性生育力無影響，腎臟移植合併 IMURAN 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。
致癌性（*參見不良反應*） 接受免疫抑制療法（包括 IMURAN）的患者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 IMURAN 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 細胞淋巴癌，雖然大部分的案例是發生在發炎性腸道疾病患者族群，但也曾在其它的病患族群發生，接受多

療程包含多樣免疫抑制劑(包含 thiopurines)時，繼續併使用，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 IMURAN 單獨使用或是與抗體腫瘤壞死因子(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患者族群，但也曾在其它的病患族群發生，接受多個免疫抑制劑的患者可能會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患者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。

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 IMURAN 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 IMURAN 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。

水痘帶狀皰疹病毒感染(*參見不良反應*) 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，醫師應確認患者是否有 VZV 病史，血清學的檢驗也許可幫助確認是否曾接觸過，未曾接觸過的患者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，若患者有 VZV 感染，應採取適當措施如抗病毒療法或支持療法。

進行性多發性腦白質病變(PML) 接受 IMURAN 治療併服其他免疫抑制劑的患者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(參見不良反應)。

B 型肝炎(*參見不良反應*) 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患者)，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)無症狀性升高的患者；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。

黃嘌呤氧化酶抑制劑 當 allopurinol 或 oxipurinol 或 thiopurinol 與 IMURAN 併用時，IMURAN 劑量應減至原劑量的四分之一。

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

【藥物交互作用】

疫苗 IMURAN 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 IMURAN 治療的患者接種活疫苗(參見警語及注意事項)。對死毒疫苗的反應可能會減低，併用 IMURAN 與皮質類固醇的患者，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，以專一性抗醣類抗體的平均濃度判斷，使用標準治療劑量的 IMURAN，並不會影響多價肺炎雙球菌疫苗造成的反應。

併用藥物對 IMURAN 的影響

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

細胞抑制劑與骨髓抑制劑(*參見警語及注意事項*) 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，IMURAN 與 trimethoprim/sulfamethoxazole 會產生藥物交互作用，造成血液學毒性異常，案例報告指出，IMURAN 與血管收縮素轉化酶(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 IMURAN 後，將增強其骨髓抑制毒性。

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 IMURAN 合用時，應將 6-mercaptopurine 和 IMURAN 的劑量減為原劑量的 25%(參見劑量與用法)。其它的黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如 febuxostat 可能會降低 IMURAN 的代謝，從而造成 IMURAN 血中濃度增加，可能引起毒性，因此不建議二者併用。

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 IMURAN 與胺基水楊酸類衍生物併用時，可能會減少 IMURAN 的劑量(參見警語及注意事項)。

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

Infliximab 曾觀察到 IMURAN 與 infliximab 之間有交互作用，正在接受 IMURAN 治療的病人，輸注 infliximab 後的前數週，6-TGN (6-thioguanine nucleotide, 6-硫鳥嘌呤核苷酸，IMURAN 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。

神經肌肉阻斷劑(Neuromuscular blocking agents) 臨床證據顯示，IMURAN 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 IMURAN 會減少 d-tubocurarine 的神經肌肉阻斷作用，也顯示 IMURAN 會加強 succinylcholine 神經肌肉阻斷作用(參見警語及注意事項)。

IMURAN 對其他藥物的影響

抗凝血劑 曾有報告指出，warfarin、acenocoumarol 併用 IMURAN 後，抗凝血作用受到抑制，因此併用 IMURAN 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。

【生育力、懷孕與授乳】

生育力 IMURAN 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 IMURAN 對男性生育力無影響(參見警語及注意事項)。

懷孕 曾發生母體內的 IMURAN 及其代謝物，大量穿過胎盤與羊膜轉移至胎兒，IMURAN 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患者。IMURAN 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 IMURAN 治療，應採取充分的避孕措施。曾有母體接觸 IMURAN 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 IMURAN，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。

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

【對駕駛及機械操作能力的影響】

並無 IMURAN 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。

【不良反應】

安全性摘要 IMURAN 並無新的臨[illegible]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 ≥1/10；常見 ≥1/100, <1/10；不常見 ≥1/1000, <1/100；罕見 ≥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 IMURAN 且併用其他免疫抑制劑的移植患者的病毒、黴菌及細菌感染
	不常見	其他患者族群的病毒、黴菌及細菌感染
	極罕見	在使用 IMURAN 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（參見警語及注意事項）
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（參見警語及注意事項）
	極罕見	肝脾 T 細胞淋巴癌（參見警語及注意事項）
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
免疫系統疾患	不常見	過敏反應
	極罕見	史蒂芬－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、移植患者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 IMURAN 或併用其他免疫抑制劑（尤其是皮質類固醇）的患者，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 IMURAN）的患者會升高，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骨髓發育不全（有些與染色體異常有關）的報告。

血液及淋巴系統疾患 IMURAN 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患者，如有 TPMT 缺乏及腎或肝功能不全的患者，以及同時接受 allopurinol 治療而無法降低 IMURAN 劑量的患者。IMURAN 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 IMURAN 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、肌痛、關節痛、低血壓、腎功能不全、肝功能不全及膽汁鬱積（參見不良反應－肝膽疾患）。很多案例中已再度投藥確認與 IMURAN 有關。大多數案例中，立即停用 IMURAN 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 IMURAN 過敏反應後，應依個人狀況謹慎考慮是否必須繼續使用 IMURAN。

腸胃疾患 少數病人於第一次服用 IMURAN 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 IMURAN 的口服吸收，因此應監測臨床效果（參見藥理學特性）。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 IMURAN 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 IMURAN 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 IMURAN 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 IMURAN 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（參見不良反應－免疫系統疾患）。長期使用 IMURAN 與罕見但危及生命的肝損傷有關，且主要發生在移植患者，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 IMURAN 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 IMURAN 或其他免疫抑制藥物的患者有些有掉髮的情形。多數案例中，即使繼續治療情況仍會自然改善。禿頭與 IMURAN 治療間的關聯未知。

【過量】

症狀 IMURAN 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。曾有患者服用過量的單劑 7.5 g IMURAN 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（如使用活性碳）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 IMURAN 可部份被透析，但透析對於服用過量 IMURAN 的患者的益處仍不明。

藥理學特性

【藥效學】

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

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，藉由細胞攝入，於細胞內同化成硫鳥糞嘌呤核苷酸（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-mercaptopurine 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，IMURAN 可能在治療數週或數月後才有明顯療效。甲基硝基咪唑

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糞嘌呤核苷酸 (TGN)，而產生抑制免疫功能的效果。TGN 與其他代謝物 (如 6- 甲基巯基嘌呤核醣核苷 (6-methyl-mercaptopurine 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，IMURAN 可能在治療數週或數月後才有明顯療效。甲基硝基咪唑 (methylnitroimidazole) 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。

藥效作用 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。

【藥物動力學】

吸收 Azathioprine 的吸收並不完全，且變異很大，投予 azathioprine 50 mg 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% (參見藥物動力學)，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 (參見劑型與用法)。

分佈 目前並不清楚 azathioprine 達穩定狀態時的分佈體積 (Vdss)，而 6-MP 達穩定狀態時的分佈體積平均值 (± 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，因此抑制一種酵素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) (參見警語及注意事項)、黃嘌呤氧化酶 (參見藥物交互作用)、肌核苷單磷酸去氨酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) (參見藥物交互作用)、次黃嘌呤 - 鳥嘌呤磷酸核苷轉移酶 (hypoxanthine guanine phosphribosyltrasferase, 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 (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患者的對偶基因型，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) 的患者，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% 的患者具有一個 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 (參見警語及注意事項)。

排除 口服 100 mg 35S-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，一般患者的總清除率高於 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/m^2，半衰期為 0.9 小時。

Mercaptopurine (azathioprine 的代謝物) 已經被確認出現在接受 IMURAN 治療母親之初乳及乳汁中。

特殊族群

老年人 目前尚未針對老年人進行任何試驗 (參見劑量與用法)。

腎功能不全 Azathioprine 的試驗顯示，與腎臟移植的患者相比，尿毒症患者 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患者體內情形，所知不多，因此腎功能不全患者的 azathioprine 劑量應調低 (參見劑量與用法)。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 組腎臟移植患者：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，因此肝功能不全患者的劑量應減低 (參見劑量與用法)。

【臨床前安全性資料】

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。

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。

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。

藥劑學特性

【賦型劑】 Lactose Monohydrate; Maize Starch; Pregelatinised Starch; Magnesium Stearate; Stearic Acid; Purified Water; Macrolgol 400; Hypromellose

【不相容性】 IMURAN 錠劑無此報告。

【有效期限】 有效期限標示於包裝

【貯存注意事項】 貯存於 25°C以下，避光。

【容器之性質與內容物】 錠劑：4 – 1000 粒盒裝。

【丟棄及操作注意事項】

安全操作 醫護人員操作 IMURAN 裸錠時，應遵循當地證諮或規定的細胞毒性藥物操作準則。若膜衣是完整的，則操作 IMURAN 膜衣錠是沒有風險的，IMURAN 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。

丟棄 IMURAN 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。

aspen

製造廠：Aspen SA Operations (Pty) Ltd - Unit 4
廠　址：Cnr. Fairclough Road and Gibaud Road, Korsten. Gqeberha 6020, Republic of South Africa
藥　商：安沛國際有限公司
地　址：台北市大安區敦化南路2段207號20樓

AZA-2002-01
CCDS v24

576994