



安思平 膜衣錠 50 毫克

Asazipam Film Coated Tablets 50mg

衛署藥製字 第 049283 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-08

1 性狀

(依文獻記載)

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；尋常天庖瘡；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。

1.1 有效成分及含量

每錠中含：Azathioprine.....50mg

1.2 賦形劑

Magnesium Carbonate、Microcrystalline Cellulose、Polyvinylpyrrolidone、Hydroxypropyl cellulose、Sodium Lauryl Sulfate、Magnesium Stearate、Colloidal Silicon Dioxide、Crospovidone、Aluminum Magnesium silicate、Hydroxypropyl Methyl Cellulose、Titanium Dioxide、Tartrazine、Triacetin。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

黃色圓形膜衣錠



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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

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。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

器官移植之劑量

成人及兒童

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/day。維持劑量範圍在1-4 mg/kg體重/day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。

其他情況之劑量

成人及兒童

一般初始劑量從1-3 mg/kg體重/day，可依據臨床反應（可能要數週或數個月內才明顯）和血液耐受性，在這些劑量範圍內作適度調整。

當治療效果顯著時，可考慮將維持劑量減至足以繼續維持療效的最低量。如果病人持續服用三個月，症狀迄無改善跡象，則可考慮停藥。

需要的維持劑量範圍可由1 mg/kg體重/day以下，至3 mg/kg體重/day，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。

腎及 / 或肝功能不良患者，投予劑量應在正常劑量的較低點（詳細資料參考5.1. 警語 / 注意事項）。

使用於老年人（參考5.1. 警語 / 注意事項-腎及 / 或肝功能不全）少數經驗關於投予

Azathioprine於老年人。雖然可得的資料並無提供老年人使用Azathioprine所發生的副作用事件較其他患者多，但仍建議劑量調整在使用範圍的較低點。

應特別小心監測血反應，以期以最低維持劑量達到臨床療效。

Azathioprine的安全處理

如果膜衣錠是完整的，在處理膜衣錠的Azathioprine不會有危險，且膜衣錠的Azathioprine不應被切開，若膜衣錠是完整的，處理時不需額外的注意。

4 禁忌

（依文獻記載）

已知對Azathioprine過敏的病人禁用。醫師需注意患者對6-mercaptopurine(6-MP)會過敏的話，可能也會對本藥過敏。可能懷孕或可能即將懷孕的病人不應使用Azathioprine治療（參考6.1. 懷孕）。

5 警語及注意事項

（依文獻記載）

5.1 警語/注意事項

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。

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。部份實驗室可提供TPMT活性缺乏之檢測，但這些檢測無法辨識出所有具嚴重毒性風險的病人，因此仍必需密切監測血球計數。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。

- 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。

腎及／或肝功能不全曾被預示腎功能不全者可能增加Azathioprine的毒性，但對照組的研究結果並沒有支持前面的推論。儘管如此，仍建議使用建議劑量範圍中的較低劑量並隨時監測血液反應。如引起血液毒性，劑量應再降低。

肝功能不良的病人投予Azathioprine期間應注意，並且應定期完成血球計數及肝功能的試驗。對於Azathioprine代謝可能受損的病人Azathioprine的劑量應再降低到建議劑量的較低點。如肝臟或血液毒性產生，劑量應該再降低。

少數證據顯示Azathioprine對於hypoxanthine-guaninephosphoribosyltransferase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。

5.5 其他注意事項

突變性

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。使用混亂範圍的Azathioprine治療的病人，Azathioprine及長波的紫外光已顯示有協同的clastogenic作用。

致畸性

懷孕的老鼠和兔子在胚胎器官形成階段，服用劑量5-15 mg/kg體重/day的Azathioprine，發現會造成不同程度的不正常胚胎。造成兔子顯著畸胎的劑量為10mg/kg體重/day。

Azathioprine對於人類的致畸性尚未確定。但是和所有的細胞毒素化學治療一樣，當夫妻任何一方受Azathioprine治療時，應注意適當的避孕措施。

致癌性

沒有明確的證據顯示Azathioprine於治療劑量下對人體有致癌性，但Azathioprine本身對人類是有致癌力的，此問題尚未有定論。

積極的接受免疫抑制藥物治療的病人會增加形成移植後淋巴瘤的危險，此種治療應維持在最低的有效範圍。免疫抑制之風濕性關節炎病人與普通人相較，發現增加形成淋巴瘤的危險性至少與疾病本身有部份關聯。報告發現腎臟移植接受者較普通人易增加皮膚癌，可能部份是由免疫抑制治療所併發。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

懷孕期間要使用Azathioprine需仔細評估危險性與相對之益處。

孕婦使用Azathioprine後，於胎兒血液及羊水中發現低濃度的Azathioprine及其代謝物。

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。

6.3 有生育能力的女性與男性

經由腎臟移植來減輕慢性腎功能不良而給予Azathioprine，對於男性及女性接受者皆能增加生育力。

7 交互作用

(依文獻記載)

藥品交互作用

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol 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(6-MP)或Azathioprine合用時，應將6-MP和Azathioprine的劑量減為原劑量的1/4。

神經肌肉阻斷劑

Azathioprine會加強去極化劑如succinylcholine神經肌肉阻斷作用；但會減弱非去極化劑如tubocuraine的阻斷效果。

這個交互作用的影響是值得考慮的。

Warfarin

當授予Azathioprine會發生抑制warfarin抗凝血的作用。

細胞毒素／骨髓抑制劑

伴隨細胞毒素投予或有骨髓抑制作用的藥物，如penicillamine應避免。在Azathioprine和co-trimoxazole之間，有爭論性的交互臨床報告，致使嚴重的血液異常。有一個案例報告，暗示伴隨Azathioprine及captopril的投予可能形成血液異常。

曾有暗示cimetidine及indomethacin骨髓抑制作用可能伴隨Azathioprine的投予而增進。

其它交互作用

體外試驗顯示Frusemide經由人類肝組織妨礙Azathioprine的代謝。但臨床意義未知。

疫苗

對於活疫苗，Azathioprine的免疫抑制活性將導致非典型及潛在有害的反應，所以理論上接受Azathioprine治療的病人禁止投予活的疫苗。

降低殺死疫苗的反應是可能的，Azathioprine和類固醇併用的病人已觀察到對B型肝炎疫苗的反應。一個小的臨床試驗指出在Azathioprine標準劑量治療下對於多價的肺囊肺炎球菌疫苗沒有毒害的作用，以一種平均抗囊鞘專一抗體濃度作評估基礎。

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

過敏反應

偶有特異體質過敏所出現的各種臨床症候群、包括身體不適、頭暈、嘔吐、發熱、發冷、肌肉疼痛、關節痛、肝功能受損、膽汁鬱滯性黃疸、胰臟炎、心律障礙和低血壓。

在很多病例中被證實和Azathioprine的使用有關。

Imidazole 支鏈建議會造成過敏反應，而6-mercaptopurine(6-MP)建議會造成膽汁鬱滯。

若有這些臨床症候出現時，應永久停用Azathioprine。

對於Azathioprine會有過敏反應，而需要繼續投予Azathioprine，應仔細考慮個別的情形。

造血機能

使用Azathioprine治療可能促使與劑量有關，且一般可逆性的骨髓抑制功能，經常發生的是白血球減少症，但是有時也會出現貧血及血小板減少症。

Azathioprine治療促進可逆的，與劑量有關的增加平均細胞體積及細胞血紅素含量。巨母紅細胞骨髓已被觀測，但嚴重的巨母紅細胞貧血及紅血球發育不良是少發生的。

Allopurinol存在時，即使降低Azathioprine的劑量，也可能導致嚴重的骨髓抑制及再生不能性貧血。

感染

併服Azathioprine和corticosteroids會增加移植接受者皮膚及其它身體系統遭受病毒、黴菌和細菌的感染。但在其它適應症下服用Azathioprine並不會增加感染的機會。

胃腸道反應

少數病人於第一次服用Azathioprine後有噁心的現象，可改在飯後服用以減輕此症狀。

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。雖然有時重被挑起確定與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。隨著Azathioprine的治療，膽汁鬱滯與肝功能退化有時被報導，但通常在停藥後即可恢復。一個罕見但攸關性命的肝靜脈阻塞疾病被形容與慢性投予Azathioprine有關，主要是移植的病人。某些病例，停藥後及導致肝組織及症狀暫時性或永久性的改善。

肺部反應

可逆性肺炎很少發現。

禿髮

接受Azathioprine及其它免疫抑制劑的病人，有些時候會有掉髮發生。儘管如此，有些例子治療持續，症狀卻自然消失。所以禿頭和Azathioprine治療間的關係是不確定的。

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

9 過量

(依文獻記載)

症狀及病徵

服用過量Azathioprine，由於骨髓被抑制，特別在第9-14天，出現難以解釋之感染，如喉嚨潰瘍、瘀傷、出血等主要症狀。

這些症狀在慢性超劑量情況下特別明顯。曾有一病例報告服用7.5g單一過量之Azathioprine，此過量之即刻毒性反應為噁心，嘔吐及腹瀉，接著輕微的白血球減少及肝功能異常出現，但可以恢復。

治療

無特殊解毒劑，洗胃曾被應用，接著監測，包括血液監測是需要的，以迅速治療任何可能發生的副作用。雖然Azathioprine可部份經由透析去除，但對於服用過量的病人採用透析法的意義仍然未知。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

無法預知二者的療效或毒性。真正的作用機轉仍待加以說明，下列是一些被提出的作用機轉

· 包括：

- 釋放出一種作為嘌呤類抗代謝物的6-MP。
- 氫基化作用可能阻斷SH基。
- 阻斷核酸生成步驟，因此阻止與免疫反應加強與確定有關細胞的繁殖。
- 加入purine thioanalogues以破壞DNA。

由於上述這些機構造成Azathioprine的顯著療效可能在治療後數星期或數個月才出現。

Azathioprine於上胃腸道的吸收很好。研究中發現35S-azathioprine在老鼠任何特定組織中均含有不尋常的高濃度，唯獨在腦部的35S含量很低。Azathioprine和6-mercaptopurine的血漿濃度與

Azathioprine的治療效果和毒性並無良好的關連。

10.2 藥效藥理特性

Azathioprine為6-mercaptopurine(6-MP)的imidazole衍生物。在體內快速分解成6-MP和methylnitroimidazole。

6-MP可通過細胞膜而在細胞內轉變成無數purine thioanalogues，主要包括有活性的核苷酸和thioinosinic acid。其轉變速率因人而異。核苷酸無法穿透細胞膜，因此不會在體液中循環。不管直接投予6-MP或由體內Azathioprine代謝而來，6-MP主要以不具活性的氧化代謝物thiouric acid排泄。此氧化酵素為xanthine oxidase，allopurinol會抑制其活性。關於methylnitroimidazole的活性並不清楚，但與6-MP比較在很多系統中似乎具有調節Azathioprine之用途。由Azathioprine或6-MP的血中濃度並無法預知二者的療效或毒性。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

代謝

● 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%的病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 unclotide)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(NUDT15 T危險對偶基因)的病人發生thiopurine毒性的風險超越C同型合子。

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粒塑膠瓶裝、PTP鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝標示。

13.3 儲存條件

111.12.08

25°C以下儲存。

13.4 儲存注意事項

本藥應置於小兒伸手不及處。
請在有效期限內使用。

製造廠

永信藥品工業股份有限公司台中幼
獅廠

台中市大甲區日南里工九路27號

藥商

永信藥品工業股份有限公司

台中市大甲區頂店里中山路一段1191號