

9*39.7cm 雙面

正面

反面

抑妙寧膜衣錠50毫克
AZAPRINE F.C. Tablets 50mg
衛部藥製字第 059675 號

定性與定量組成

每錠含50mg的活性成分azathioprine

賦形劑:
Lactose monohydrate、Povidone K-30、
Microcrystalline Cellulose 102、Starch 1500

Magnesium Stearate Alcohol 95%、
Opadry II Clear

劑型
錠劑

臨床特性
【適應症】（依文獻記載）腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、慢性濕瀉性關節炎、急性性白血病、

【說明】（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 可增加器官移植者的存活，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：重度濕瀉性關節炎；全身性紅斑狼瘡；皮膚炎及多肌炎；自動免疫慢性活動性肝炎；尋常性癩瘡；多重動脈性結節；自動免疫溶血性貧血；慢性反覆期自發性的血小板減少性紫斑。

【劑量與用法】（依文獻記載）本品須由醫師處方使用在口服速效無法投藥時再以Azathioprine注射劑取代。一旦可口服時，應立即改用口服錠劑。注射劑係從由靜脈注射授予。查閱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。臨床選擇顯示，避免移植排斥的危險，應無限期使用Azathioprine治療，錠投只須依劑量。

其他適應症

一侵血管，起始劑量範圍為1-3 mg/kg 體重/日，並依逐漸減低（可能需數週或數月）及血液耐受性。在此劑量範圍內作速度調整。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。若患者的狀況在二個月內沒有改善，應考慮併用Azathioprine， 所薦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適應反應（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 azathioprine 使用於老年患者的經驗。雖然現有資料並未顯示接受azathioprine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，並維持維持劑量降至維持臨床反應所需的最低劑量。

【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患者。醫師應覺察到 6-mercaptopurine過敏者可能會對 azathioprine過敏。

【警語及注意事項】

治療產生的免疫作用，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 azathioprine 的藥效，並增加azathioprine的毒性。不建議同時使用ribavirin與azathioprine（參見【藥物交互作用】）。

監測使用azathioprine有潛在的危險性，只有病患於接受治療期間定期監測到毒性反應的話，才可使用azathioprine。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azathioprine的最初8個星期中，建議每2至每星期做一次血液計量及血小板數目測量。高劑量下或有嚴重骨髓/肝臟機能不全時應考慮多做測量，後可視情況逐漸減少測量頻率。建議每個月做完整的血液計量或者至少間隔不要超過二個月。血液計量，出現異常下降的現象，便應立即中止治療。因白血球與血小板在治療中暫停，仍可能會持續減少，應告知接受azathioprine治療之病患，在有任何惡化現象，發燒，出血或過敏抑制劑情形出現，請應立即告訴醫生。若能及早停用azathioprine，骨髓抑制便可逆轉。

Azathioprine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有肝臟疾病，應提高監測的頻率。應指示患者一旦出現黃疸的症狀，應立即停用azathioprine。

先天性缺乏thiopurine N-甲基轉移(TPMT)患者，可能對azathioprine的骨髓抑制作用非常敏感，而隨著azathioprine的劑量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olsala- zine、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 的診之。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。其他主要次要毒性為骨髓抑制的藥物，與 azathioprine 併用時，需減少 azathioprine 的劑量（參見【藥物交互作用】-細胞抑制劑與骨髓抑制劑）。腎及/或肝功能不全

對於腎功能不全或肝功能不全的患者，建議謹慎授予 azathioprine，可調降這類患者的 azathioprine 劑 量，並應仔細監測這類患者的血液反應（參見【劑量與用法】、【藥理學特性】-特殊族群）。

萊施尼罕症候群(Lesch-Nyhan syndrome)少數證據顯示 azathioprine 對於 hypoxanthine-gua-nine-phosphoribosy ltrans-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。

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azathioprine治療癌症疾病的病人，azathioprine 及長期的紫外光（UV）已顯示有協同的clastogenic作用。

致癌性（參見不良反應）

接受免疫抑制療法的患者會有較高的風險發生非同杰金氏淋巴瘤及其他淋巴腫瘤，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。

此風險似乎與免疫抑制劑使用的強度及時間有關，而非其他特定藥品。有報告指出減少或停止使用免疫抑制劑可能會使非同杰金氏淋巴瘤及卡波西氏肉瘤部分或完全回復。

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活性腸道疾病患者群，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。

水痘帶狀疱疹病毒感染（參見不良反應）水痘帶狀疱疹病毒（VZV;水痘及帶狀疱疹）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，未曾經接觸過的患者應避免和有水痘或帶狀疱疹的人接觸。若曾接觸過VZV，應特別小心避免水痘或帶狀疱疹的產生，也可考慮以水痘帶狀疱疹免疫球蛋白（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。

進行性多發性髓白質病變(PML)曾在接受azathioprine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髓白質病變一項由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型肝炎病毒（定義為B型肝炎表面抗原[HBsAg]慢性反應持續六個月以上的患者）

、或查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 與丙胺基轉胺酶（ALT）無症狀性升高的患者，亦應考慮地方性治療指示，包含口服抗HBV藥物進行預防性治療。

【藥物交互作用】（依文獻記載）

塩鹼

Azathioprine會抑制免疫作用，可造成疫苗因引發非典型而可能有害的反應，因此不建議接受azathioprine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Azathioprine與受質類固醇的患者，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，以專一性抗腫瘤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。

併用藥物對azathioprine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azathioprine 與 ribavirin 後，會發生嚴重的骨髓抑制反應，因此不建議併用azathioprine 與 ribavirin（參見【警語及注意事項】）。【藥物動力學】-代謝）。應能抑制劑與骨髓抑制劑（參見【警語及注意事項】）

應避免與免疫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co-trimoxazole會產生藥物交互作用，造成血液異常異態。

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 可能因有骨髓抑制的毒性，而併用 azathioprine 後，將增強其骨髓抑制毒性。

•Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol 會抑制 xanthine oxidase的活性，而減少生物活性物 6-thio-inosinic 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25%（參見【劑量與用法】-藥物交互作用）。

•神經肌肉阻斷劑(Neuromuscular blocking agents) Azathioprine 會加強去極化劑如succinylcholine神經肌肉阻斷作用；但會減輕非去極化劑如tubocuraine的阻斷效果。這個交互作用的影響是值得考慮的。

•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（參見醫語及注意事項）。

Methotrexate

口服 20 mg/m2 的methotrexate可增加6-巯基嘌呤(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。azathioprine對其他藥物的影響抗凝劑會報告指出，warfarin、acenocoumarol 併用az-thioprine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。

•其它交互作用

體外試驗顯示Furosemide 經由人肺組織妨礙azathioprine的代謝，但臨床意義未知。

【懷孕與授乳】（依文獻記載）

男性和女性因慢性腎功能不全而移植腎臟並使用Azathioprine的患者，生育力會提高。

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

Azathioprine不可在未經過篩選的風險評估師店之前，給予懷孕或是即將懷孕的患者。

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後產下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-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。

【對駕駛及機械操作能力的影響】（依文獻記載）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。

【不良反應】（依文獻記載）

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≥1/100；常見≥1/100；罕見>1/10,000；<1/1000；<1/100；罕見>1/10,000（感染及寄生菌）。

極常見：接受azathioprine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、黴菌及細菌感染獨使azathioprine或併用其他免疫抑制劑(尤其是皮膚類固醇)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(varicellazoster virus、vzv)、B型肝炎以及其它感染源的再活化。

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髓白質病變(PML)的案例報導（參見醫語及注意事項）

良性及惡性腫瘤(包括囊腫和息肉)

罕見：腫瘤，包括非同杰金氏淋巴瘤、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發育不全發生非同杰金氏淋巴瘤及其他惡性腫瘤，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的患者會升高，尤其是接受移植治療的移植患者。這些治療應該維持在最低有效劑量。接受免疫抑制治療的類風濕性關節炎患者發生非同杰金氏淋巴瘤的風險較一般族群高，有一部分與疾病本身有關。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。

極罕見：肝脾T細胞淋巴瘤（參見【醫語及注意事項】）

血液及淋巴系統疾患

極常見：骨髓功能抑制、白血球減少、貧血、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、巨核型貧血、紅血球製造不良 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。尤其會發生在有骨髓毒性性的患者，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 azathioprine劑量的患者。

Azathioprine治療也會造成可逆的、劑量相關的平均紅血球體積及紅血球色素含量異常，也曾觀察到巨核型骨髓改變，但巨核型貧血及紅血球製造不良則罕見。

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剝脫給予 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、發燒、嗜心、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-肝臟）。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。

呼吸、胸及縱膈疾患

極罕見：可逆性肺炎。

腸胃疾患

常見：噁心(僅發生於azathioprine錠劑)。不常見：腸胃炎。

極罕見：結膜炎、移植患者有葡萄膜炎及關節炎的報告。發炎性腸病族群有嚴重腹瀉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最嚴重併發症，包括結膜炎、葡萄炎及關節穿孔。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 的人的發炎性腸疾病已被報告，當治療此種病人時應確認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腺炎，特別是對腎移植病人及那些被診斷為發急性胰腺炎者，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授予之間的關係是不容易了解的。

肝臟疾患

不常見：膽汁鬱積及肝功能檢查惡化罕見；危及生命的肝損傷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（參見不良反應-免疫系統）。

長期使用azathioprine與罕見但危及生命的肝損傷有關，且主要發生在移植患者。病理學的發現包括囊狀腺腫、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

罕見：禿頭

接受 AZATHIOPRINE 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AZATHIOPRINE治療間的關聯未知。

【過量】（依文獻記載）

Azathioprine過量的主要徵象為無法解釋的感染、嘔噁瀉、虛傷及出血，主要來自骨髓抑制可能在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量到7.5 g AZATHIOPRINE的報告。此過量立即輕微的白血球減少和肝功能輕微異常，復原並無問題。Azathioprine並無尋常性肝腎損傷。應密切監測血球 數量，並施行一般的支持性療法。當需要時同時給予過量輸血，積極治療(如使用活性劑)若未能在服用azathioprine後60分鐘內施行，則過量無效。進一步的處理須依臨床指示或如國家中毒中心之建議進行。雖然azathioprine可部份被透析，但透析對於服用過量Azathioprine的患者的益處仍不明。

藥理學特性（依文獻記載）

【藥效學】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-甲基硫基嘌呤核苷酸(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也能結合至核糖內，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明顯有效。

甲基磺基咪唑(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。然而根據系統顯示，甲基磺基咪唑可調整Azathioprine的活性，而非6-MP的活性，療效作用

射線成分從尿液排除，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 (thiouricacid)，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191mL/min/m2，半衰期為0.9小時。

特殊族群

老年人

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】（依文獻記載）

【吸收】

Azathioprine的吸收並不完全，且變異很大。授予 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，授予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，約較空腹空腹低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】-代謝）。Azathioprine 應在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。

【分布】

目前並不清楚azathioprine達穩定狀態時的分布體積(Vdss)，而6-MP達穩定狀態時的分布體積平均值（±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。靜脈注射及口服6-MP後，腦脊液中的6-MP濃度極低，可以忽略。

【代謝】

在體內，azathioprine很快由腎胱甘肽硫轉移酶(glutathione-S-transferase)分解成6-MP與甲基磺基咪唑。6-MP可輕易穿過細胞膜，廣泛由許多多步驟的代謝路徑、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：多型巯基嘌呤甲基轉移酶(TPMT)(參見【醫語及注意事項】)- 監測及藥物交互作用；胺基水楊酸）、黃嘌呤氧化酶（參見【藥物交互作用】-Allopurinol /oxipurinol/thiopurinol、【藥物動力學】-吸收）、肌核苷單磷酸去氫酶(IMPDH)(參見【藥物交互作用】-Ribavirin、次黃嘌呤-巯嘌呤核苷酸核苷轉移酶(HPR1)等，其他參與生成活性或非活性代謝物的酵素為：巯嘌呤核苷酸合成酶(GMPS，可合成TGN)與三磷酸肌苷蔗糖磷酸（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 aza- thioprine，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變性，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 衍生的硫鳥嘌呤核苷酸濃度成反比。硫鳥嘌呤核苷酸的濃度愈高，白血球與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嘌呤核苷酸濃度，將上升得非常高。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*5C 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硫基嘌呤核苷酸 (thiopurine nucleotide)濃度或TPMT的活性，可傳達一些訊息(參見【醫語及注意事項】)。

【排除】

口服100mg35S-azathioprine24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(thiouricacid)，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/m2，半衰期為 0.9 小時。

特殊族群

老年人

目前尚未針對老年人進行任何試驗

（參考【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，原患症患者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。

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降低。

【臨床安全性資料】（依文獻記載）

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

藥劑學特性

【不相容性】

AZATHIOPRINE 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℃以下，避光。

【容儲之性質與內容物】

2~1000 錠塑膠膠囊，PTP箔管盒裝。

【使用及操作說明】 錠劑：

安全操作

醫護人員操作Azathioprine錠錠時，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Azathioprine膜衣錠是沒有危險的，azathioprine膜衣錠不應分割，且若膜衣是完整的，則操作時無須特別注意事項。

丟棄

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

委託者：意欣國際有限公司

地址：高雄市民區區懷安街119號

製造廠：西德有機化學藥品股份有限公司

地址：新北市三區區中正北路560巷36號

內容量 100錠/盒

本藥須醫師處方使用

抑妙寧^{50毫克}膜衣錠

AZAPRINE F.C. Tablets 50mg

主成分每錠含 Azathioprine 50mg

意欣國際有限公司

委託者：意欣國際有限公司
地址：高雄市三民區懷安街119號
製造廠：西德有機化學藥品股份有限公司
地址：新北市三重區中正北路560巷38號



4 718037 530228

內容量 100錠/盒

本藥須醫師處方使用

抑妙寧^{50毫克}膜衣錠

AZAPRINE F.C. Tablets 50mg

主成分每錠含 Azathioprine 50mg

意欣國際有限公司

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、急性慢性白血病。
用法用量：初劑量每日每公斤體重2~5 mg
詳細用法用量見仿單
本藥須存放在25°C以下陰涼乾燥處

衛部藥製字第059675號

製造批號：
有效期限：
(年、月、日)

抑妙寧膜衣錠^{50毫克}
AZAPRINE F.C. Tablets 50mg

抑妙寧膜衣錠^{50毫克}
AZAPRINE F.C. Tablets 50mg

內容量 100錠/盒

本藥須醫師處方使用

抑妙寧

膜衣錠
AZAPRINE F.C. Tablets 50mg

AZAPRINE

主成分每錠含 Azathioprine 50mg

[成份]每錠含有：

Azathioprine..... 50mg

[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。

[用法用量]：請詳閱說明書後使用。

[注意事項]：請詳閱說明書後使用。

衛部藥製字第 G-12963 號
059675

批號：

有效期限：

(年月日)

委託者：意欣國際有限公司

地址：高雄市三民區懷安街119號

電話：07-3863323

製造廠：

 西德有機 西德有機化學藥品(股)公司

地址：

新北市三重區

中正北路560巷36號



4 718037 530228

Central Drugs Standard Control Organisation
Directorate General of Health Services
Ministry of Health & Family Welfare

Food and Drug Administration Bhawan
Kotla Road, New Delhi-110002

No.: 7-5/2013/EU/WC-0099

Dated 12 JUL 2016

To

M/s. Aarti Industries Ltd., Unit-IV,
Plot No. E-50, MIDC, Tarapur,
Taluka & Dist. Palghar, -401506.

SUB:- Written Confirmation of M/s. Aarti Industries Ltd., Unit-IV, Plot No. E-50, MIDC, Tarapur, Tal. & Dist. Palghar, -401506 as per requirement of EU for import of active substances imported into the European Union (EU) for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC from India-Reg.

Sir,

Please refer to your application submitted to CDSCO, West Zone, office and the recommendation received from DDC(I), Ahmedabad Zone, on the above noted subject.

Written Confirmation as required for active substances imported into the European Union (EU) for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC from India is herewith granted subject to the following conditions:-

1. The Active Pharmaceutical Ingredients shall confirm to Good Manufacturing Practices mentioned in the EU directives or other equivalent (GMP of WHO/ICH Q7).
2. The manufacturer is subject to regular, strict and transparent controls and to the effective enforcement of Good Manufacturing Practice, including repeated and unannounced inspections, so as to ensure a protection of public health equivalent to that in the EU.
3. The manufacturer is required to follow the Guidance document for Issue of Written Confirmation as issued by CDSCO.
4. Written Confirmation shall be produced by the Authorized Exporter as and when required by the Drug Regulatory Authority.
5. The Written Confirmation will be withdrawn in the events of non compliance of Standards.
6. This Written Confirmation, unless it is sooner suspended or cancelled, shall be valid for a period of three years.
7. In the event of any Non Compliance observed during inspections conducted by Local or International Drug Authorities, the same shall be forwarded to this office within 7 days of receipt of report.



GOVERNMENT OF INDIA
MINISTRY OF HEALTH & FAMILY WELFARE
Central Drugs Standard Control Organization

CERTIFICATE NO. : WC-0099

Written confirmation for active substances imported into the European Union (EU) for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC

1. Name and address of site: M/s. Aarti Industries Ltd., Unit-IV,
Plot No. E-50, MIDC, Tarapur, Tal. Palghar,
Dist. Thane-401506.

2. Manufacturer's licence number: KD/568 & KD433

Regarding the manufacturing plant under (1) of the following Active substance(s) exported to the EU for medicinal products for human use

As per List enclosed as Annexure-1 & 2

The issuing Regulatory Authority hereby confirms that:

The standards of good manufacturing practice applicable to this manufacturing plant are at least equivalent to those laid down in the EU (= GMP of WHO/ICH Q7);

The manufacturing plant is subject to regular, strict and transparent controls and to the effective enforcement of good manufacturing practice, including repeated and unannounced inspections, so as to ensure a protection of public health at least equivalent to that in the EU; and

In the event of findings relating to non-compliance, information on such findings is supplied by the exporting third country without delay to the EU.

Date of Inspection of the plant: 10.12.2015 and 27.01.2016.

The Written Confirmation remains valid until: 02nd July, 2019

The authenticity of this written confirmation may be verified with the issuing regulatory authority.

This written confirmation is without prejudice to the responsibilities of the manufacturer to ensure the quality of the medicinal product in accordance with Directive 2001/83/EC.

Address of the issuing regulatory authority: Central Drugs Standard Control Organisation
FDA Bhawan, Kotla Road,
New Delhi- 110 002, India

Name and function of responsible person: Dr. G.N. Singh,
Drugs Controller General (India)

E-mail:

Telephone no.:

Fax no.:

dci@nic.in,
+91-11-23236965
+91-11-23236973

Signature

Stamp of the authority to date



12 JUL 2016



GOVERNMENT OF INDIA
MINISTRY OF HEALTH & FAMILY WELFARE
Central Drugs Standard Control Organization

CERTIFICATE NO. :

Annexure-1
WC-0099

Written confirmation for active substances imported into the European Union (EU) for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC

1. Name and address of site:

M/s. Aarti Industries Ltd., Unit-IV,
Plot No. E-50, MIDC, Tarapur,
Tal. & Dist. Palghar, 401506.

List of APIs:

S. No.	Active substance(s)	Activity(ies)
1.	Benazepril Hydrochloride (USP/Ph. Eur.)	Manufacturing & Packing
2.	Levalbuterol Hydrochloride (USP)	Manufacturing & Packing
3.	Ramipril (BP/Ph.Eur/USP)	Manufacturing & Packing
4.	Quinapril Hydrochloride (USP)	Manufacturing & Packing
5.	Perindopril Erbumine (BP/Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
6.	Lacidipine (BP)	Manufacturing & Packing
7.	Ranolazine(IH)	Manufacturing & Packing
8.	Venlafaxine Hydrochloride (Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
9.	Ipratropium Bromide (BP/ Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
10.	Quetiapine Fumarate(IH)	Manufacturing & Packing
11.	Salmeterol Xinafoate (Ph. Eur./BP)	Manufacturing & Packing
12.	Fluticasone Propionate (Ph.Eur./BP/USP)	Manufacturing & Packing
13.	Capecitabine (USP)	Manufacturing & Packing
14.	Bicalutamide (USP/EP)	Manufacturing & Packing
15.	Azathioprine (Ph.Eur./BP/USP)	Manufacturing & Packing
16.	Bupropion Hydrochloride (USP)	Manufacturing & Packing
17.	Cyclophosphamide (Ph.Eur./BP/USP)	Manufacturing & Packing
18.	Adapalene (Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
19.	Ifosfamide (BP/USP/Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
20.	Mesna (BP/USP/Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
21.	Desonide (IH)	Manufacturing & Packing
22.	Mometasone Furoate (BP/USP/Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
23.	Mometasone Furoate Monohydrate(IH)	Manufacturing & Packing
24.	Budesonide (BP/USP/Ph.Eur.)	Manufacturing & Packing
25.	Loteprednol Etabonate (IH)	Manufacturing & Packing
26.	Ciclesonide(IH/EP)	Manufacturing & Packing
27.	Mercaptopurine (EP)	Manufacturing & Packing

ITEM(S) Twenty Seven (27) ONLY

The Written Confirmation remains valid until: 02nd July, 2019

Signature

[Handwritten Signature]

Stamp of the Authority and Date



12 JUL 2016



GOVERNMENT OF INDIA
MINISTRY OF HEALTH & FAMILY WELFARE
Central Drugs Standard Control Organization

CERTIFICATE NO. :

Annexure-2

WC-0099

Written confirmation for active substances imported into the European Union (EU) for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC

1. Name and address of site:

M/s. Aarti Industries Ltd., Unit-IV,
Plot No. E-50, MIDC, Tarapur,
Tal. & Dist. Palghar, 401506.

List of APIs:

S. No.	Active substance(s)	Activity(ies)
1.	Diflunisal (EP/BP/USP)	Manufacturing & Packing

ITEM(S) One (01) ONLY

This certificate is being issued subject to condition that the firm shall obtain NOC from the Competent Authority, on case to case basis, to manufacture the above mentioned active substances for the purpose of export only, as the above mentioned active substances are not approved for manufacture for sale in India.

The Written Confirmation remains valid until: 02nd July, 2019

Signature

Stamp of the authority



12 JUL 2016

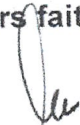
8. In the event of any drug found not of standard quality, the same shall be reported to this office within 7 days of receipt of report.

Please note that Written Confirmation issued is liable to be suspended / cancelled, if any of the conditions stipulated above are not complied with or in case of violation of the provisions of the Drugs & Cosmetics Act, 1940 and the Rules thereunder as the case may be.

Please acknowledge the receipt.

S.no.	Annexure	No.of products	Date of issuance	Valid Up To
01	1	27	12 JUL 2016	02.07.2019
02	2	01		02.07.2019

Yours faithfully,


(Dr. G. N Singh)
Drugs Controller General (India)