

台灣：含 azathioprine、mercaptopurine 與 febuxostat 成分藥品安全資訊

台灣衛生福利部食品藥物管理署（食藥署）公布，藥物不良反應通報中心接獲數例疑似因 azathioprine 或 mercaptopurine 與 febuxostat 合併使用發生交互作用而導致嚴重不良反應之通報案例，其中包含死亡案例。

Azathioprine 在體內分解為 mercaptopurine，而黃嘌呤氧化酶（xanthine oxidase, XO）參與 mercaptopurine 的代謝，因此當 azathioprine 或 mercaptopurine 與黃嘌呤氧化酶抑制劑併用時，可能導致 azathioprine 代謝物 mercaptopurine 的血中濃度增加而造成嚴重毒性反應。

黃嘌呤氧化酶抑制劑藥品包含 allopurinol 和 febuxostat，其中 febuxostat 之抑制作用相較於 allopurinol 具有更高的專一性。台灣已接獲數例疑似因 azathioprine 或 mercaptopurine 併用 febuxostat 發生交互作用而導致嚴重血液學相關不良反應（如：全血球低下）之通報案例，其中包含死亡案例。

依據大鼠的藥物動力學模型與模擬數據顯示，口服併用 febuxostat 和 azathioprine/mercaptopurine 可能導致預期群體藥品清除率（predicted population clearance）降低約 80%；健康受試者臨床藥物交互作用研究則顯示併用 febuxostat（40mg 或 120mg）和 azathioprine 25 mg 時，mercaptopurine 的 C_{max} 和 AUC (0-t) 皆高於單獨使用 azathioprine 100 mg 約 1.5 倍，且不論 febuxostat 劑量為 40 mg 或 120 mg，此交互作用程度基本上相同。由於嚴重交互作用風險，azathioprine 或 mercaptopurine 禁止與 febuxostat 同時併用。

考量曾接獲數例疑似因 azathioprine 或 mercaptopurine 與 febuxostat 合併使用發生交互作用而導致嚴重不良反應之通報案例（包含死亡案例），經食藥署彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為含 azathioprine 或 mercaptopurine 成分藥品中文仿單應於「禁忌」處加刊「正在使用 azathioprine 或 mercaptopurine 的病人禁用 febuxostat」，並於「警語及注意事項」處加刊與黃嘌呤氧化酶抑制劑併用之交互作用風險，以及於「交互作用」處增修與 febuxostat 併用之藥物動力學及臨床藥物交互作用研究相關安全性資訊；含 febuxostat 成分藥品中文仿單應於「警語及注意事項」處加刊與黃嘌呤氧化酶受質藥物之交互作用風險，並於「交互作用」處增修與黃嘌呤氧化酶受質藥品併用之藥物動力學及臨床藥物交互作用研究相關安全性資訊，以及於「臨床藥理學-藥物交互作用研究」處增修藥物交互作用研究相關安全性資訊。

醫療人員應注意事項：

- 當 azathioprine 或 mercaptopurine 與黃嘌呤氧化酶抑制劑（如：allopurinol 和 febuxostat）併用時，可能導致 azathioprine 代謝物 mercaptopurine 的血中濃度顯著增加而造成嚴重並可能危及生命之不良反應。處方前述藥品前，應先確認病人的用藥以避免嚴重藥品交互作用風險；並應審慎衡量病人用藥的風險效益。
- 由於嚴重交互作用風險，azathioprine 或 mercaptopurine 禁止與 febuxostat 同時併用。
- Azathioprine 或 mercaptopurine 與 allopurinol 應避免併用，倘有併用之必要時，建議調降 azathioprine 或 mercaptopurine 至一般劑量的 1/4，並密切監測病人是否出現嚴重不良反應

的症狀或徵候，特別是血液學毒性反應（如：骨髓抑制）；後續則應視病人的臨床治療反應和不良反應情形進行劑量調整。此外，於硫嘌呤甲基轉移酶（thiopurine methyltransferase, TPMT）活性低下或缺乏之病人應考慮再進一步降低 azathioprine 或 mercaptopurine 劑量或改以其他替代治療方案。

- 應告知病人接受 azathioprine 或 mercaptopurine 治療可能發生的嚴重不良反應及潛在的藥品交互作用風險，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

詳情請按以下連結：

<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638593341778628529&type=2&cid=47229>

<http://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=30713>

在香港，有註冊藥劑製品含有 azathioprine（9 種產品）、mercaptopurine（2 種產品）、allopurinol（33 種產品）及 febuxostat（10 種產品）。所有產品屬醫生處方藥物。至今，衛生署接獲涉及 azathioprine（20 宗個案）、mercaptopurine（15 宗個案）、allopurinol（4 宗個案）及 febuxostat（6 宗個案）的藥物不良反應個案，其中一宗與 azathioprine 併用 febuxostat 之藥物交互作用有關。

澳洲藥物管理局早前已公布有關 azathioprine 或 mercaptopurine 併用 allopurinol 能引致嚴重交互作用的消息，而相關資訊已在 2015 年 12 月 1 日刊登於藥物辦公室的網頁，衛生署亦已於當日發信通知本地的醫護專業人員。於 2016 年 4 月藥劑業及毒藥管理局的註冊委員會決定，含 azathioprine、mercaptopurine 及 allopurinol 的產品銷售包裝及／或說明書須包括相關藥物交互作用的安全資訊。

有關 azathioprine 或 mercaptopurine 併用 febuxostat 能產生嚴重藥物相互作用、增加 azathioprine 或 mercaptopurine 的血中濃度的風險，及不應併用 febuxostat 的相關藥物安全資料，已記載於著名藥物文獻如《馬丁代爾藥物大典》、《British National Formulary》及《American Hospital Formulary Service Drug Information》。衛生署會對其他海外藥物監管局就此類藥物發出的安全更新保持警惕。

完

2024 年 8 月 20 日（星期二）

香港時間 17 時 30 分