

含 azathioprine、mercaptopurine 與 febuxostat 成分藥品安

全資訊風險溝通表

製表日期：113/8

藥品成分	azathioprine、mercaptopurine、febuxostat
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部核准含 azathioprine 成分藥品許可證共 4 張、含 mercaptopurine 成分藥品許可證共 1 張、含 febuxostat 成分藥品許可證共 12 張。 查詢網址： https://mcp.fda.gov.tw/
適應症	<ul style="list-style-type: none">• Mercaptopurine(6-MP)：急性白血病及慢性骨髓白血病。• Azathioprine：腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身紅斑性狼瘡、重度風濕性關節炎、急慢性白血病。• Febuxostat：1. 治療慢性痛風病人的高尿酸血症。不建議用於無症狀的高尿酸血症者；2. 用於因血液腫瘤接受化療，發生腫瘤溶解症候群 (tumor lysis syndrome) 的中度至高度風險成年病人，以預防和治療高尿酸血症。
藥理作用機轉	<ul style="list-style-type: none">• Mercaptopurine(6-MP)：mercaptopurine 是一種無活性的前驅藥物，可作為嘌呤拮抗劑(purine antagonist)，但需經細胞攝取並在細胞內合成代謝為 thioguanine nucleotides(TGN)，TGN 可嵌入 DNA 和 RNA 造成細胞毒性。TGN 和其他 6-MP 代謝物亦可抑制嘌呤合成以及嘌呤與核苷酸相互轉換。• Azathioprine：azathioprine 為 6-MP 的 imidazole 衍生物，在體內經 glutathione-S-transferase 快速分解成 6-MP 和 methylnitroimidazole。可能作用機轉包含釋出嘌呤類抗代謝物 6-MP 及阻斷核酸生成步驟，阻止免疫反應有關的細胞增生。• Febuxostat：febuxostat 為黃嘌呤氧化酶抑制劑(xanthine oxidase inhibitor)，可降低血清尿酸達到治療作用。
訊息緣由	全國藥物不良反應通報中心接獲數例疑似因 azathioprine 或 6-MP 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。

<p>藥品安全有關資訊分析及描述</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Azathioprine 在體內分解為 6-MP，而黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)參與 6-MP 的代謝，因此當 azathioprine 或 6-MP 與黃嘌呤氧化酶抑制劑併用時，可能導致 azathioprine 代謝物 6-MP 的血中濃度增加而造成嚴重毒性反應。 2. 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。國內已接獲數例疑似因 azathioprine 或 6-MP 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。 3. 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 Cmax 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。 4. 由於嚴重交互作用風險，azathioprine 或 mercaptopurine 禁止與 febuxostat 同時併用。
<p>食品藥物管理署風險溝通說明</p>	<p>◎ 食品藥物管理署說明：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 考量國內曾接獲數例疑似因 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)，經本署彙整國內、外相關資料進行整體性評估，評估結果為：我國含 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。 2. 為保障民眾用藥安全，本署已要求我國含 azathioprine、mercaptopurine 與 febuxostat 成分藥品許可證持有商辦理中文仿單變更，並發布此風險溝通表以提醒醫療人員注意相關風險。

◎ **醫療人員應注意事項：**

1. 當 azathioprine 或 6-MP 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 6-MP 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。
2. 由於嚴重交互作用風險，azathioprine 或 6-MP 禁止與 febuxostat 同時併用。
3. Azathioprine 或 6-MP 與 allopurinol 應避免併用，倘有併用之必要時，建議調降 azathioprine 或 6-MP 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 6-MP 劑量或改以其他替代治療方案。
4. 應告知病人接受 azathioprine 或 6-MP 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。

◎ **病人應注意事項：**

1. 當 azathioprine 或 6-MP 與黃嘌呤氧化酶抑制劑(如：allopurinol 和 febuxostat)併用時，可能導致 6-MP 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。若您正在使用前述藥品，就醫時請主動告知醫師您正在使用的所有藥品。
2. 使用 azathioprine 或 6-MP 治療期間，若出現任何不適症狀，如：疲倦、噁心嘔吐、喉嚨痛、發熱、發冷、口腔潰瘍、不正常出血或瘀血、呼吸急促，或任何疑似感染現象等癥候，請立即告知醫療人員或尋求醫療協助。
3. 若對於藥品有任何的疑問或疑慮，請諮詢醫療人員。

◎醫療人員或病人懷疑因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：
<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。