衛署藥製字第 047610 號

“安星”伊風柔錠 300 毫克

Ifonol Tablets 300 mg "Astar"

【成　　分】 每錠含：

Allopurinol……..……..300 mg

【賦形劑】Lactose、Potato Starch、Sodium Starch Glycolate、Povidone、Tartrazine、Magnesium Starch。

【臨床藥理】

作用機轉/效應：

Allopurinol 及其代謝物，Oxipurinol (Alloxanthine)，會經由抑制黃嘌呤氧化踪(Xanthine oxidase)的作用而減少尿酸之生成。黃嘌呤氧化酶是將次黃嘌呤(Hypoxanthine)轉換成黃嘌呤(Xanthine)，再由黃嘌呤轉換成尿酸(Uric Acid)。同時，Allpourinol 也經由涉及 Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRTase)之作用而對核苷酸(Nucleotide)與核酸(Nucleic acid)的合成增加對次黃嘌呤與黃嘌呤的再利用。核苷酸濃度增加的結果會導致嘌呤之重新合成的回饋性抑制。因此，Allopurinol 乃同時減低血清以及尿液中的尿酸濃度。

Allopurinol 由於同時減低血清與尿液中的尿酸濃度至低於其溶解度限度而阻止或減低尿酸鹽(Urate)的沈著，因此，同時防止痛風性關節炎(Gouty arthritis)與尿酸鹽腎病(Urate nephropathy)的發生或進行。在有慢性痛風的病人，Allopurinol 會阻止或減低沙石(Tophi)的生成與慢性關節變化，促進既存尿酸鹽結晶與沉著物的溶解，而且，在幾個月的治療之後，可減少急性痛風發作的頻率。同時，尿酸鹽濃度的減低，也阻止或減低尿酸結石(Uric acid calculi)或草酸鈣結石(Calcium oxalate calculi)的生成。

其他作用/效應：

1. Allopurinol 抑制肝臟原漿微粒酶(Microsomal enzyme)的活性。
2. Allopurinol 增加血漿與尿液中黃嘌呤與次嘌呤的濃度。雖然這些氧化嘌呤(Oxypurines)的濃度通常是維持在它們溶解度限度之內，但是，在有 HGPRTase 不足或是在有很高的治療前尿酸濃度的病人已有非常罕有之黃嘌呤腎石(Xanthine renal stones)的報導。

吸收：一個單一 300mg 劑量，大約有 80 至 90%是被從胃腸道吸收。

蛋白結合：Allopurinol 或其代謝物，Oxipurinol，都不會與血漿蛋白質結合。

生體轉換：主要經由肝臟。大約一個劑量的 30%是被代謝成活性代謝物，Oxipurinol 有一個研究指出 Allopurinol 也可能會被紅血球攝取以及在紅血球中被代謝。

半衰期：Allopurinol，1 至 3 小時；Oxipurinol，12 至 30 小時(平均大約 15 小時)；有腎功能不全的病人可能會大為延長。

作用起始：顯著的血清尿酸濃度的降低，通常是在 2 或 3 天之內發生。

注意：有些病人，特別是在有嚴重的沙石沉著物(Tophaceous deposits)的那些病人，或者是在那些尿酸排泄過低者(Underexcretors)，其血清與尿液中尿酸之顯著減低，可能會有實質的遲延，這可能是因為尿酸鹽從組織中既存沉著物的移轉所致。

達到尖峰血清濃度的時間：Allopurinol 在一個單一 300mg 劑量之後的 0.5 至 2 小時；Oxipurinol，4.5 至 5 小時。

尖峰血清濃度：在一個單一 300mg 劑量之後－

Allopurinol：大約 2 至 3 mcg/ml (14.7 至 22.1 micromoles/L)。

Oxipurinol：大約 5 至 6 mcg/ml (32.9 至 42.7 micromoles/L)；在有腎功能不全的病人，可能會增加到 30 至 50 mcg/ml (197 至 325 micromoles/L)。

作用期間：通常在治療停止之後的 1 至 2 週，血清尿酸濃度會回復到治療前的數值。

排除：

腎臟：達於一個劑量中的 10%是以未變化的 Allopurinol 以及大約 70%是以 Oxipurinol 排泄。

糞便：大約一個劑量中的 20%。

在透析上：Allopurinol 與 Oxipurinol 兩者都可以透析的。

【適 應 症】

痛風症、痛風性關節炎、尿酸結石、癌症或經化學治療產生之高尿酸血症。」

慢性痛風性關節炎(Chronic Gouty arthritis)[治療]－

Allopurinol 適用於與原發性或次發性痛風相關聯之高尿酸血症 (Hyperuricemia) 的長期治療。Allopurinol 治療的目標是要減少急性痛風發作的次數，以及減低慢性痛風病人之尿酸結石與尿酸鹽腎病的危險。

Allopurinol 被建議使用在以尿酸排泄的抗痛風藥物諸如，Probenecid 或 Sulfinpyrazone 的治療無效或不適合的病人(例如，由尿酸鹽之過份生成而造成高尿酸血症的病人、有廣範圍之沙石的病人或者是有尿酸鹽腎病之危險的病人以及有中度至嚴重腎功能不全的病人)。Allopurinol 與尿酸排泄的抗痛風藥物，對於腎臟在 24 小時的尿酸排泄為 800mg(4.8mmol)或低於 800mg 的病人，亦即，由於尿酸之排泄過低的結果所造成的高尿酸血症病人，是有效的。不過，尿酸排泄藥的毒性要比 Allopurinol 為低，在當合適時尿酸排泄藥的使用必須要加以考慮。Allopurinol 沒有抗發炎的效力。它必須不得使用於痛風性關節炎的急性發作。一種抗發炎藥，最好是一種非類固醇類抗發炎劑(NSAI)或者是皮質類固醇(Corticosteroid)[當可行時，最好是滑膜內注射(Intrasynovial injection)]必須加以使用，以治療急性發作。同時，在抗高尿酸血症治療的開始，可能會導致會造成急性發作之延長或新發作的開始之尿酸鹽濃度的波動。當 Allopurinol 治療開始時，病人必須要接受適當抗發炎治療。

癌症或經化學治療產生之高尿酸血症(Hyperuricemia) —

Allopurinol 也適用於防止治療白血病(Leukemia)、淋巴瘤(Lymphomas)或其他贅瘤疾病(Neoplastic disease)的病人由於細胞毒性之抗贅瘤藥物的癌化學治療或放射治療所誘發之贅瘤消解(Tumor Lysis)的次發性高尿酸血症。

Allopurinol 可以防止在這些病人之高尿酸血症的併發症(例如，急性尿酸腎病或腎結石，組織尿酸炎沉著或痛風性關節炎)。不過，Allopurinol 可能會增加幾種抗贅瘤藥物的毒性，且有一些臨床醫師質疑其在癌治療期間的例行性使用。

[Allopurinol 也被使用於控制 Lesch- Nyhan 綜合癌症之病人的高尿酸血症。不過，它不能改善神經性或行為上的異常或者影響在這些病人的疾病病程]。

尿酸腎結石(Renal calculi，Uric acid)[預防] —

Allopurinol 適用於對其有再發性尿酸結石病史的病人阻止其尿酸石生成(Uric acid stone formation)的再發生。它也適用於像在上面「高尿酸血症」項下所述之某些其他病人防止尿酸結石(Uric acid calculi)。

再發性草酸鈣腎結石(Renal Calculi,oxalate,recurrence)[預防] —

Allopurinol 適用於對有高尿酸排泄(亦即，尿酸排泄量，男性每天大於 800mg[4.8mmole]女性每天大於 750mg[4.5mmole])相關聯之再發性草酸鈣腎結石病史的病人阻止其鈣石生成(Calcium stone formation)的再發生。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

一般成人及青少年劑量：

抗痛風劑(Antigout agent) —

初始劑量—口服，100mg，一天一次，在一星期的間隔期間每天增加 100mg 直到達到所需要的血清尿酸濃度為止。不得超過每日 800mg 之最大建議劑量。

維持劑量—口服，100 至 200mg，一天二至三次，或 300mg 單一劑量，一天一次。在輕度痛風者的一般維持劑量為每天 200 至 300mg。在適度嚴重沙石痛風(phaceaus gout)者的一般維持劑量為每天 400 至 600mg。

贅瘤疾病治療(Neoplastic disease therapy) —

初始劑量—口服，在化學治療或放射治療開始之前的 12 小時到 3 天(最好是 2 至 3 天)，每天 600mg 至 800mg。

維持劑量—劑量必須要依據在 Allopurinol 治療開始後的 48 小時及其後的定期時間所執行之血清尿酸測定為基礎。

抗尿酸結石[Antiurolithic (Uric acid caliculi)] —

口服，100 至 200mg，每天一次。

注意—由於 Oxipurine 主要是經由腎臟排泄，所以在有腎衰竭的病人，可能會發生蓄積。在接受透析的病人，可能需要使用一般治療劑量的 Allopurinol；不過，在未接受透析的病人則建議依下表所列的劑量減低之:

肌胺酸酐清除率(Creatinine clearance)mL/min	劑量
10 至 20	每日 200mg
3 至 10	每日不超過 100mg
<3	100mg 超過 24 小時間隔，可能是必要的。

有些腎功能不全的病人，可能需要甚至更低的劑量，或是更長的劑量間的間隔時間。某些情況下，300mg 每週兩次或更少，可能就足夠。

一般成人處方限量：每一劑量 300mg；每天 800mg。

一般孩童劑量：

贅瘤疾病治療所引起的高尿酸血症 —

年齡及於 6 歲的孩童：口服，50mg，一天三次。

年齡 6 至 12 歲的孩童：口服，100mg，一天三次；或 300mg 當作一個單一劑量，一天一次。

注意—大約在治療 48 小時之後，劑量的調整可能是必須的，依病人的反應而定。

【用法用量】

1. 懷孕/生殖：

生育力—以高達人用劑量之 200 倍的劑量投予老鼠或兔子，沒有檢測出生育力的受損。

懷孕—

雖然在人體之適當且妥善控制的研究未曾執行過，但有三個報導指出，在懷孕期間接受 Allopurinol 的婦女，其新生兒並沒有出生缺陷的證據。

在小白鼠的研究上，於妊娠期的第 10 天或第 13 天，以 100mg/kg 的 Allopurinol 劑量做腹腔內注射，造成的死胎數目有所增加。但在 50mg/kg 的劑量，則無此效應。在同一研究上，當於妊娠期間之第 10 天以腹腔內注射 50 或 100mg/kg 的劑量時，造成外部胎兒畸形(External fetal malformation)。當於妊娠期之第 13 天做腹腔內注射時，則造成骨骼畸形(Skeletal malformation)。這些效應是否由於對母體直接毒性或是對胎兒的一個直接效應則尚未確定。不過，在老鼠與兔子給予及於人用一般劑量之 20 倍劑量的其他研究上，並沒有顯示出 Allopurinol 對胎兒的不良影響。

FDA 懷孕用藥級數：C 級

2. 哺乳: Allopurinol 與 Oxipurine 可以分佈到乳汁中。這個毒性藥物是否會對餵乳嬰兒引起不良效應，尚未被確定。不過，在人類的問題尚未有文獻證明。
3. 兒科:至今為止所執行過的適當研究尚未展現出會有限制 Allopurinol 在孩童之有用性的兒科專一性的問題。不過 Allopurinol 在兒科病人的使用，已經限制在某種罕有之嘌呤代謝的先天失誤(Inborn error)或是限制在對惡性贅瘤或癌症治療的次發性高尿酸血症的孩童上。
4. 老年科:在老年病人，關於年齡對 Allopurinol 之效應的關係，尚無資料可以獲得。不過，年長病人更有可能會有年齡相關的腎功能不全，這種腎功能不全的病人在接受 Allopurinol 時可能需要劑量及/或給藥間隔時間的調整。
5. 藥物相互作用及/或相關問題：以下所列的藥物相互作用及/或相關問題，已依其潛在臨床重要性為基礎加以選擇(括弧中為其可能之機轉)—未必含蓋一切(*為具有主要臨床重要性者)：

注意—含有下列任何藥物的組合，可能也會與本藥物相互作用，依其存在量而定。

(1) 尿液酸化劑，諸如：Ammonium Chloride,Ascorbic acid,Potassium or Sodium phosphate(尿液被這些藥物酸化可能會增加 Allopurinol—誘發之黃嘌呤腎石生成)。

(2) 酒精或 **Diazoxide** 或 **Mecamylamide** 或 **Pyrazinamide**。(這些藥物會增加血清尿酸濃度；Allopurinol 的劑量調整以管制制高尿酸血症與痛風，可能是必要)

(3) Amoxicillin 或 Ampicillin 或 Bacampicillin 或 Hetacillin。(與 Allopurinol 共用可能會顯著增加皮疹的可能性；不過，Allopurinol 而不是高尿酸血症的存在，是造成這種效應的原因，則仍未被確立)。

(4) Coumarin 或 Indandione 衍生物的抗凝血劑。(Allopurinol 會抑制抗凝血劑的酶性代謝作用，導致抗凝血劑效應的增強；依據在併用期間及其後之凝血酶原時間(Prothrombin time)的增加監測為基礎的劑量調整，可能是必要的)。

(5) 抗贅瘤藥(Antineoplastics)(快速的細胞溶解性的抗贅瘤藥，可能會增加血清尿酸濃度；Allopurinol 的預防性併用，可能適用於防止由贅瘤藥所誘發之高尿酸血症有關的併發症；同時，接受 Allopurinol 治療先前存在之高尿酸血症或痛風的病人，在與這些藥物之一的併用期間及其後，Allopurinol 可能需要劑量的調整)。

(Allopurinol 與 Cyclophosphamide 及其他可能之抗贅瘤藥物的併用，可能會增加骨髓抑制的潛在性；雖然這種可能性的研究有其衝突的結果，但是，接受 Allopurinol 與抗贅瘤藥物，特別是 Cyclophosphamide，併用的病人，建議應小心加以監視)。

(6) Azathioprine 或 Mercaptopurine。

(Allopurinol 誘發之黃嘌呤氧化酶的抑制作用，會減低這些藥物的代謝，可能會增強治療效應與毒性效應，特別是骨髓的抑制；對於 Azathioprine 代謝的效應，在腎臟移植的病人特別重要，因為如果移植的腎臟被排斥時，Oxipurinol 的蓄積及其隨後之 Azathioprine 毒性會有高度危險性；如果併用是必需時，則建議 Azathioprine 或 Mercaptopurine 劑量要調整到一般劑量的 1/3 至 1/4，病人也應小心監視，而且，隨後的劑量調整必須要依據病人的反應與毒性的證據為基礎)。(Mercaptopurine 在某些病人可能會增加血清尿酸濃度；接受 Allopurinol 治療先前存在之高尿酸血症或痛風的病人，在 Mercaptopurine 治療之開始或終止時，可能需要 Allopurinol 劑量的調整)。

(7) Chlorpropamide

(Allopurinol 可能會抑制 Chlorpropamide 之腎小管分泌；接受這種藥物併用的病人，必須對其可能增加的降血糖效應加以監測)。

(8) Dacarbazine

(Dacarbazine 會抑制黃嘌呤氧化酶，與 Allopurinol 併用可能造成相加性的降尿酸效應)。

(9) Thiazide 利尿劑

(當 Allopurinol 與 Thiazide 利尿劑併用時，建議應對病人加以留意並小心監測，特別是在有已知腎功能不全或可能有腎功能不全的病人，因為可能會發生對 Allopurinol 之嚴重過敏反應；雖然已經認定受損的腎功能是成為這種不良反應的原因，但是，Thiazide 利尿劑可能會經由降低腎臟排泄而增加血清 Oxipurinol 濃度，也已被做出提議)

(10) Probenecid

(Probenecid 增加 Oxipurinol 的尿中排泄；不過，藥物的抗高尿酸血症效應是相加的，併用時增加治療效益已經有所報導)。

(11) Sulfinpyrazone

(Allopurinol 與 Sulfinpyrazoe 的抗高尿酸血症是相加的；併用時增加治療效益已經有所報導)。

(12) 系統性 Vidarabine

(Vidarabine 與 Allopurinol 併用可能會增加神經毒性與其他副作用諸如；貧血、噁心、疼痛以及搔癢病等的危險，如必需併用時應加以小心)。

(13) Xanthines 諸如 Aminopurinol,Oxtriphylline 及 Theophyline。

(大劑量(600mg/天)之 Allopurinol 與 Xanthines[Dyphylline 除外]併用，可能會降低 Theophyline 的清除率，造成血清 Theophyline 濃度增加；當穩定態 Theophyline 為 13mcg/ml[72.2mmole/L]或更高而且需要每天 600mg 的 Allopurinol 時，血清 Theophyline 濃度就必需加以監測，且於必要時，Theophyline 的劑量，也必須要加以調整)。

6. 實驗數值的改變：以下所列已依據他們的潛在臨床重要性為基礎加以選擇(括弧中為其可能的效應)—未必含蓋一切，(*為其主要臨床重要性者)：

對於生理學/實驗室試驗值—

a. 血清鹼性磷酸鹽酶(Alkaline Phosphatase)活性與血清膽紅素(Bilirubin)濃度以及血清轉胺基酶(Transaminase)活性。

(可能會有指示出肝毒性之活性或濃度的升高，特別是在有先前存在之肝病或腎病的病人)

b. 血液尿素氮(Blood urea nitrogen,BUN)與血清肌胺酸酐(Creatinine)

(可能會有指示出腎毒性之濃度的升高，特別是在有先前存在之腎病的病人)

7. 醫療考慮/禁忌：

所包括醫療考慮/禁忌已依據他們的潛在臨床重要性為基礎加以選擇(括弧中為其理由)—未必含蓋一切。

當有下列醫療問題存在時，其危險一效益必須加以考慮：

(1) 腎功能不全或有傾向於腎功能改變的任何病患諸如:充血性心臟病、糖尿病、高血壓(Oxipurinol 可能蓄積；嚴重過敏反應與其他不良效應，的危機會增加劑量減少可能是必要的)

(腎衰竭的危險可能會增加，特別是當 Allopurinol 被用於贅瘤疾病或是尿酸鹽腎病之次發性高尿酸血症時；當這些病況存在時，腎功能的監測可能得別重要)

(2) Allopurinol 有過敏之病史者。

8. 病人監測：

以下所列可能在病人的監測上特別重要(有些病人，其他的試驗可能會是正常的，依其情況而定；*為具主要臨床重要性者)：

(1) 完全血液計數與肝功能測定以及腎功能測定。

(建議在治療期間之定期的期間，特別是在首先的幾個月的期間執行之)。

(2) 血清尿酸。

(為正確投藥，監測可能是需要的；在男性與停經後婦女的正常上限大約為 7mg/100ml[416micromoles/L]，在停經前婦女大約為 6mg/100ml[356micromoles/L]，但可能會依病人及實驗室方法而有變異)

9. 超劑量(overdoes)的治療：

(1) 立即停用 Allopurinol。

(2) 減低吸收—如已攝取非常大的量，則洗胃。

(3) 增加排除—雖然 Allopurinol 與 Oxipurinol 都是可以透析的，但是，血液透析或腹膜透析在 Allopurinol 超劑量的處理上尚未確立。

(4) 監測—可能包括觀察病人並治療所觀察到的症狀。

(5) 支持性照護—維持水份。對已知或疑其為意圖超劑量的病人，最好會照精神科醫生會診。

10. 病人諮詢

在提供諮詢時，考慮著重以下所選擇的資訊(*為具主要臨床重要性者)

(1) 使用本藥之前

*影響使用的情況，特別是:其他藥物，尤其 Coumarin 或 Indandione 衍生物的抗凝血劑、Azathioprine 以及 Mercaptopurine。

(2) 本藥的正確使用

a. 如有必需，飯後服用，以使胃腸道刺激減至最低。

b. 依從治療

在治療期間高量流體之攝取，以及如為鹼化尿液而有開列處方時之依從治療的重要性，藉以協助防止腎石(Kidney stones)。對於慢性痛風病人，為達到最大療效，可能要持續治療好幾個月。

c. *藥物治療可協助防止，但無法解除急性痛風發作；Allopurinol 需要持續與痛風發作處方的藥物一起服用。

d. 正確投藥。

遺漏劑量：儘快服用；如果幾乎在下一個劑量的時間，則勿再服用；不要加倍劑量。

e. *正確儲存。

(3) 使用本藥時的留意項目

a. 治療期間定期訪視醫師以檢查治療進展；可能需要定期的血液測試，以確定治療效果及/或副作用的發生。

b. 避免大量飲酒，因為它可能增加尿酸濃度並減低藥物的治療效果。

c. 大量服用維生物 C 可能會增加腎石生成的潛在性。

d. 如有皮疹發生或如在皮疹發生的同時，或稍後有流行性感冒的症狀(顫慄、發燒、肌痛或噁心或嘔吐)發生時，立即通知醫師，這些症狀可能是嚴重過敏反應的開始。

e. 如有嗜睡(睏倦)發生時要留意。

11. 一般投藥資訊

(1) Allopurinol 可在飯後服用，以減少腸胃道刺激。

(2) 在 Allopurinol 治療的早期幾個月期間，可能會發生痛風性關節炎之發作頻率的增加。產生急性痛風發作的危險可以先以低劑量的 Allopurinol 開始治療，再逐漸增加劑量直到達到所需要的效應為止而減低之。同時，在 Allopurinol 治療前 3 至 6 個月，預防性劑量的 Colchicine(或如病人不能服用，改用非類固醇類抗發炎劑)之併用使用，是被建議的。

(3) 在 Allopurinol 治療期間，甚至併用 Colchicine 或 NSAID 的預防治療時，痛風的急性發作仍有可能會發生。當急性發作時，雖然一種適當的抗發炎劑(最好是一種 NSAID 或一種皮質類固醇[當可行時最好是經由滑膜內注射]被用於解除發作，但是，Allopurinol 仍必須以相同的劑量持續服用。由於與 Colchicine 治療劑量相關聯的毒性，所以，Colchicine 之用於急性痛風發作的治療，對於以比較好的藥物治療為其禁忌或無效的病人，仍必須要加以保留。)

(4) 每日劑量可以以分割的劑量或當作單一的劑量服用。每一個單一劑量，都必須不得超過 300mg，超出 300mg 要求的每日劑量，必須要分割劑量使用。

(5) 為正確給藥，血清尿酸的濃度的監測可能是必需的。

(6) 為減少黃嘌呤結石的生成的危險，並協助同時接受排尿酸藥的病人防止尿酸鹽在腎臟中的沉澱，高量流體的攝取(每天不少於 2.5 至 3 公升)以及中性或最好是微鹼性尿液的維持，是被建議的。

(7) 當排尿酸的治療改為 Allopurinol 治療時，排尿酸藥的劑量，就必須要在歷經好幾週的期間中逐漸減低，而 Allopurinol 的劑量則逐漸增加到血清尿酸濃度之維持所需要的劑量。

(8) 如果有皮疹或有任何不良反應的症狀發生時，則建議 Allopurinol 治療要立刻終止。皮疹可能緊跟著會有更嚴重的過敏反應。在有嚴重反應之後，治療就必需永久終止。不過，在輕度反應之後，可能可以在反應退除以後，再以一個較低的劑量重新開始治療。如果皮疹再度發生，則治療就要永久停止。

(9) 不良反應的治療：

過敏反應—服用 Glucorticoids。在嚴重反應之後，延長的服用可能會是需要的。

12. 嚴重皮膚反應—使用 Allopurinol 曾發生罕見之嚴重皮膚不良反應，包括毒性皮膚壞死(Lyells 症候群)及史蒂文生氏強生症候群(Stevens-Johnson Syndrome，SJS)的案例報告，嚴重時甚至危及生命或致死。病患若發生嚴重皮膚症狀時應立即停藥，並尋求其他治療方式。從回溯性研究報告得知，使用 Allopurinol 引起史蒂文生氏強生症候群/毒性表皮溶解症(Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidernal Necrolysis，SJS/TEN)之嚴重皮膚反應，與人類白血球抗原(Human Leukocyte Antigen，HLA-B*5801)基因有統計學上明顯相關性。史蒂文生氏強生症候群在某些亞洲國家(例如台灣、馬來西亞、及菲律賓)有較高的發生率(罕見而非極罕見)。台灣族群帶有 HLA-B*5801 基因的盛行率比歐洲族群及日本族群較高。在使用 Allopurinol 治療前，宜考慮檢測是否帶有 HLA-B*5801 基因。長期使用沒有不良反應的病人不建議基因篩檢，無論是否帶有 HLA-B*5801 基因，發生史蒂文生氏強生症候群的危險在治療開始之後幾個月最大，基因篩檢並不能取代適當的臨床安全監視及病患處置。許多帶有 HLA-B*5801 基因的病患以 Allopurinol 治療時，並未發生 SJS/TEN 的副作用，如以 135 位 Allopurinol 治療六個月並未發生 SJS/TEN 或其他皮膚過敏反應副作用的台灣病人中，約有 15%帶有 HLA-B*5801 基因，而未帶有 HLA-B*5801 基因的病患，無論人種，仍可能發生 SJS/TEN 的副作用。其他可能造成 SJS/TEN 的因素，例如 Allopurinol 使用劑量、服藥順從性、併用藥物、同時罹患其他疾病等，都尚未進行研究。

13. 其他皮膚反應—輕微的皮膚症狀，如：分散的斑點或斑丘疹症狀多為暫時性，不論是治療療程的延續或是劑量減少，這些症狀通常在數天或數星期內自動消失，雖然如此初期的症狀很難區分是屬於較嚴重的或輕微短暫的皮膚反應，病人仍須受監視，當症狀持續惡化時，應考慮立即停藥。從回溯性研究報告中得知，使用 Allopurinol 引起藥物過敏症候群(Drug Hypersensitivity Syndrome)之皮膚反應(如瀰漫性斑丘疹及脫落性皮膚炎)，與人類白血球抗原(Human Leukocyte Antigen，HLA-B*5801)基因在台灣族群也有明顯相關性。

【副作用】

注意—在痛風性關節炎的 Allopurinol 治療之開始以後，最普遍的不良效應就是急性痛風發作頻率之暫時性的增加。這樣的反應發生，可以先以一個低劑量開始治療，然後，再逐漸增加劑量直到得到所需要的效應為止以及由秋水仙素(Colchicine)或一種非類固醇抗發炎劑之預防性劑量的服用而予減低之。

以下所列到的副作用/不良反應已依據它們的潛在臨床重要性為基礎加以選擇(括弧中為其可能的象徵與徵狀)—未必含蓋一切:

一、 需要醫療照護的副作用/不良反應:

1. 發生頻率較為頻繁者—過敏性皮膚炎(皮疹、蕁麻疹、或搔癢)。

   注意—最常發生斑丘狀皮疹；不過，類濕疹的、剝落的、囊泡的或紫斑(purpuric)病的損害以及扁平苔癬也有罕見的報導。皮疹之後可能緊跟著會有通常發生在有腎功能不全的病人及/或接受 Thiazide 利尿劑之病人之非常罕有之更嚴重的過敏反應。普變化的血管炎、肝毒性及/或急性腎衰竭也可能會發生。實驗室研究可能會指示出嗜伊紅血球增多症(Eosinophilia)以及白血球減少症(Leucopenia)或白血球增多症(Leucocytosis)。嚴重的死亡都是歸因於這些反應所制。

2. 發生率稀少者—

   (1) 粒狀白血球缺乏症(Agranulocytosis)

   (有顫慄或沒有顫慄的發燒、唇上或口中有瘡、潰瘍或白色斑點；咽痛)

   (2) 貧血(異常疲倦及/或虛弱)

   (3) 脈管炎(Angiitis[Vasculitis])，過敏反應

   (顫慄、發燒及咽痛；肌痛、疼痛或虛弱；呼吸短促、呼吸困難、胸緊迫或哮鳴)

   (4) 再生不良性貧血(Aplastic anemia)

   (呼吸短促、呼吸困難、胸緊迫及/或哮鳴，唇上或口中有瘡、潰瘍或白色斑點；腺體腫脹及/或疼痛；異常出血或疲勞或虛弱)

   (5) 剝落性皮膚炎

   (顫慄、發燒、咽痛；肌痛或疼痛；及/或有嘔吐或沒有嘔吐之噁心的可能前驅症狀；紅色、變厚及鱗屑狀的皮膚)

   (6) 多形性紅斑(Multiforme erythema)

   (顫慄、發燒、咽痛；肌痛或疼痛；及/或有嘔吐或沒有嘔吐之噁心的可能前驅症狀；口中或唇上有瘡、潰瘍或白色斑點；皮疹或瘡、蕁麻疹及/或搔癢)

   (7) 肝毒性(Hepatoxicity)

   (上腹區膨脹；黃眼或黃皮膚)

   (8) Allopurinol 誘發的過敏反應

   (緊接於顫慄、發燒或咽痛之前或其同時之初始的皮疹；肌痛或疼痛及/或有嘔吐或沒有嘔吐之噁心；繼則為血管炎的徵象與徵狀；肝毒性及/或急性腎衰竭)

   (9) 指甲鬆落

   (10)中毒性表皮壞死組織分解(Toxic Epidermal Necrolysis)

   (顫慄、發燒及咽痛；肌痛或疼痛；/或有嘔吐或沒有嘔吐之噁心、皮膚潮紅、觸痛、灼熱感或脫皮；紅色或刺激的眼睛)

   (11)末梢神經炎

   (手腳麻木、刺痛或無力)

   (12)黃嘌呤腎結石

   (血尿、排尿困難或疼痛，下背及/或側邊疼痛)

(13)急性腎衰竭

(尿量突減、臉、手指、足及下肢腫脹、體重快速增加)

(14)Stevens-Johnson 症候群(Stevens-Johnson syndrome)

(顫慄、發燒、咽痛；肌痛或疼痛；及/或有嘔吐或沒有嘔吐之噁心、口中或唇上有瘡、潰瘍或白色斑點；唇上有血瘡)

(15)血小板減少症

(通常沒有症狀；異常出血或瘀血；黑糞、焦油糞；尿中或糞中有血；皮膚上的針尖狀紅色斑點)

(16)無法解釋的鼻出血

3. 注意—

(1) Allopurinol 治療之開始以後的 6 星期至 6 年發生骨髓抑制已有報導，大多數受到影響的病人也都接受可能造成這種反應的其他藥物治療。不過，只單獨接受 Allopurinol 的病人，影響到一個或一個以上的細胞腺(Cell lines)的骨髓抑制則罕有發生。

(2) 肝毒性可能是過敏性—媒介的(Hypersensitivity-mediated)；肝臟壞與、肉芽腫肝炎及膽汁鬱滯性黃疸都已有所報導。

(3) 與 Allopurinol 治療相關的腎衰竭，在對於接受贅瘤疾病或痛風性腎病之次發性高尿酸血症治療的病人以及對於本藥經歷過過敏反應的病人；都已經有所報導。

二、 只有在症狀持續或是造成困擾時才需要照護的副作用/不良反應:

發生率較不頻繁或稀少者—

腹瀉、嗜睡、頭痛、消化不良；沒有皮疹、顫慄或發燒或肌痛及疼痛症狀的噁心或嘔吐；胃痛；異常頭髮掉落。

【包 裝】4-1000 錠塑膠瓶裝、PTP 鋁箔盒裝。

【保存條件】緊密容器中，室溫下、避光保存。

安星製藥股份有限公司

新竹縣新豐鄉鳳坑村坑子口 673 號