

好復® 注射液50毫克/毫升

5-Fu® Injection 50 mg/mL

衛部藥製字第058033號 G.M.P.:G-12047

【作用】

Fluorouracil是一種抗腫瘤代謝物。它是一種氟有機化合物，構造近似於尿嘧啶。Fluorouracil作用的確實機轉尚未確定，但此藥可被視為至少以三種不同方法達成作用。此藥的脫氧核糖，5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-phosphate 會抑制 thymidylate synthetase，因而抑制 deoxyuridylic 酸轉化成 thymidylic 酸的甲烷化作用，因此干擾DNA的合成。另外，fluorouracil 會少量地被納入RNA的結構形成非自然的RNA；第三，藉著阻斷uracil phosphatase，可抑制RNA合成中的尿嘧啶的利用。由於DNA和RNA是細胞分裂和成長所必須，fluorouracil可能引起細胞不平衡的成長和死亡。

【成分】

Each mL contains :

Fluorouracil 50 mg

【賦形劑】 Trometamol、Sodium Hydroxide、Water for Injection。

【適應症】：

消化道癌(如胃癌、直腸癌、結腸癌)、肺癌、乳癌病狀之緩解。

【用法用量】

本藥限由醫師使用

無論是溶解液或容器裝，非經腸的藥品在投予前，應以肉眼檢查有無微粒和變色情形(詳藥學注意事項)。

使用fluorouracil每天的劑量不應超過800 mg，建議病患在第一次療程時，最好住院治療。

注射用fluorouracil應只用來靜脈注射，而避免血管外路徑。劑量須按照每位患者的實際體重而各別化。如果病患肥胖或因浮腫、腹水或其他不正常液體保留體內而造成虛胖，就採lean體重法(dry weight)。

我們建議，在治療之前，為了能精準判斷fluorouracil最適宜的起始劑量，應對每一位患者小心評估。

注射用fluorouracil可與0.9%氯化鈉注射劑或5%葡萄糖相稀釋，該溶解液可在室溫下穩定72小時。

起始劑量：

每日一次從靜脈注入12 mg/kg，連續4天，每日劑量不超過800 mg為宜。如果沒有中毒現象，在6、8、10、12天時，各投予6 mg/kg。而在第5、7、9和11天時，不用投藥。即使一直沒有中毒，在第12天結束時，就要停藥了。(詳警語和預防)

病況較改善的患者，或營養不佳者(詳禁用和警語)應給予6mg/kg/日，共3日。如沒有中毒現象，在第5、7、9天時，各給予3 mg/kg。在第4、6、8天時，則不用投藥。每日劑量不應超過400 mg。

以上二種連續注射的計劃皆構成“療程”。當有任何中毒現象時，應立即停止治療。

維持療法：

尚未有中毒出現，採下面二者之一來持續治療：

1.前一療程最後一天結束之後，每30天重複第一個療程的劑量。

2.當治療的起始劑量導致中毒信號減退時，應服用單劑10-15 mg/kg/週以做為維持劑量。不要超過1 g/週。病況較差的患者應減少劑量。考慮患者對前一個療程的反應，並根據情況來調整劑量。有些病人在12-60個月內，接受了9至45次的療程。

輸注：

每日劑量15 mg/kg，但每一針注射劑不可有超過1g的藥稀釋於500 mL 5%葡萄糖或0.9%氯化鈉注射劑之中，然後以4小時的時間，以每分鐘40滴的速度從靜脈注入。

或者每日劑量以30-60分鐘注入，或於24小時內連續注入。直到有中毒現象前，應連續幾日服藥，或直到已給予12-15 g。此連續注射構成了一個“療程”。有些患者以每日最高的1 g劑量，共接受30 g。每日劑量絕不可超過1 g，任何二個療程之間，應間隔4-6週。

注射用fluorouracil之稀釋：

Fluorouracil注射劑可和0.9%氯化鈉注射劑或5%葡萄糖注射劑相稀釋，該溶解液可在室溫下貯存72小時，應避免陽光照射。

【藥效】

《依文獻記載》

非經腸的fluorouracil抑制人類贅瘤的成長，並且其治療效果對骨髓、腸黏膜或胸部某些腫瘤，直腸、胸和結腸等的細胞有最大效果。

【藥動資料】

吸收和分佈。

隨著IV的投予，fluorouracil即分佈於腫瘤、腸黏膜、骨髓、肝，和其它組織中儘管其油脂溶解性有限，此藥快速穿過腦血管屏障，分佈於腦脊髓液體(CSF)和腦組織中。

對人類和動物體中分佈研究顯示，此藥或其對腫瘤中抗代謝產物通常會比附近組織或相同的正常組織，有較高的濃度。研究亦顯示，某些腫瘤中的fluorouracil比宿主中的正常組織有較長的持續性，可能是因受損的尿嘧啶分解代謝之故。

Fluorouracil可穿過老鼠的胎盤，是否佈於母乳中尚不確定。

【半衰期】

自血漿排泄的平均半衰期為16分鐘，範圍約8-20分鐘，依劑量而不同。靜脈注射後3小時，無法自血漿中偵測出完整的藥物。

【排泄作用】

在6小時內，有7-20%藥物無改變的自尿液排泄，超過90%是於第1小時內排出。其他剩餘百分比比例則大多在肝臟新陳代謝。Fluorouracil分解代謝的新陳代謝物則轉為不活潑的變質的代謝物(例如：二氯化碳、甲醯二胺、和 α -fluorouracil- β -胺基丙酸)。這些不活潑的新陳代謝物會在接下來的3-4小時自尿液排泄。

【禁忌】

《依文獻記載》

Fluorouracil在下列情形下禁用：

- ▶ 已知對fluorouracil過敏的患者
- ▶ 患者在營養不佳的狀態
- ▶ 患者有骨髓功能抑制
- ▶ 患者有潛在的嚴重傳染疾病

【警語】

唯有在對癌症化學療法有經驗且會良好利用有效的抗代謝產物的合格醫師監督下，使用fluorouracil。由於可能發生嚴重中毒，建議患者在最初療程時，應留院治療。

對於有接受過高劑量骨盤放射治療或以前用過煙基化藥物，因轉移性腫瘤而大量牽連至骨髓，或肝、腎功能受損之病患，服用fluorouracil時要格外小心。

Fluorouracil並非是被打算用來作外科手術的佐藥。

【突變】

在老鼠的骨髓細胞核仁試驗中，顯示陽性反應，且動物試驗中顯示fluorouracil在非常高濃度會使田鼠纖維細胞的染色體斷裂。Fluorouracil會在一些鼠傷寒桿菌株中致癌，包括TA 1535、TA 1537和TA 1538；還有在啤酒釀母菌而非鼠傷寒桿菌株當中，包括TA 92、TA 98和TA 100。

【致癌】

尚未建立長期研究動物的資料來決定fluorouracil潛在的致癌性；但是，有動物研究顯示，口服或IV使用此藥一年後，並未有致癌的跡象。而對於人類致癌的危險性尚不熟悉。

【畸胎】

孕婦服用fluorouracil會造成胎兒傷害。Fluorouracil曾對實驗動物造成畸胎。致動物產生畸胎的藥劑量為建議給人類的最高劑量的1-3倍。胎兒的畸形症狀包括上顎裂開、骨骼缺陷和變形的附屬器官、腳掌和後部。

【對孕期中期及後期的影響】

尚未建立fluorouracil對動物孕期中期及後期的研究報告。但是，fluorouracil可穿過胎盤，並進入老鼠胎兒的循環系統。投予fluorouracil曾造成老鼠的耗損增加和胚胎死亡。在對猴子實驗中，投予母猴的劑量大於40 mg/kg者，造成所有接觸到fluorouracil的胚胎皆流產。抑制DNA、RNA和蛋白合成的複合物一般被認為對孕期中期及孕期後有不良的作用。

【對生育力和生殖影響】

尚未建立fluorouracil對動物生育力和一般生殖能力的影響的適切研究報告。由腹膜注入125或250 mg/kg，會造成染色體偏差和精子染色體構造的改變，精細胞區別亦被抑制，造成短暫的無法懷孕。

在母鼠實驗中卵生成 preovulatory 階段時，連續三星期每星期由腹膜注入25或50 mg/kg後，生育交配發生率大體上降低。

對兔子實驗中，一劑25 mg/kg的藥量或一天5 mg/kg連續五天，對排卵沒有影響。

複合物如fluorouracil，會抑制DNA、RNA和蛋白質合成，可能對配偶子發生相反作用。

在注射毒素藥物治療時，建議使用非內分泌避孕劑。

- ▶ 用於孕婦：尚無適當且控制良好的研究顯示fluorouracil對孕婦的影響。唯有在生命受威脅狀況或有嚴重疾病，而無其它更安全或更有效的藥物時，方可服用此藥。將分娩的孕婦於懷孕期間結束前，不應開始使用fluorouracil，如果在服藥期間懷孕，醫師應充分當知此藥對胎兒可能發生的嚴重危險。

- ▶ 用於哺乳：Fluorouracil 是否分佈於母乳中尚不確定。由於fluorouracil抑制DNA、RNA和蛋白質合成，母親服用此藥時，不宜哺乳。
- ▶ 孩童使用：尚未建立fluorouracil對孩童的安全性和有效性的資料。
- ▶ 老年人使用：老年患者有因年齡而腎功能損害的傾向，因此須減少服用fluorouracil患者的劑量。
- ▶ 聯合治療：任何形式的治療，凡是會增加患者的壓力、干擾營養、或降低骨髓功能，都會增加fluorouracil的毒素(詳藥物交互作用)。

【不良反應】

常見的不良反應：

口腔炎和食道炎(可能引起脫皮和潰瘍)、腹瀉、食慾減退、噁心、嘔吐、腸炎、抽筋、十二指腸潰瘍、水性囊、十二指腸炎、胃炎、舌炎和咽喉炎等，是在治療中常見的症狀。

以fluorouracil適當治療的每個療程後，通常會白血球減少。在第一次療程後第9到第14天，通常白血球細菌數會至最低，但有時也發生少見的第20天才會降至最低數。到第30天通常回復到正常數值範圍。

許多病例中有禿髮和皮膚炎發生。最常見到的皮膚炎是癢斑丘疹，較常出現於手、腳指，而少出現於軀幹。此症狀一般來說可以痊癒，且通常對症狀治療有反應。

其他不良反應：

造血系統：再生不能性貧血、血小板減少症、顆粒性白血球缺乏症，貧血、血栓性靜脈炎。

心臟血管系統：心肌局部缺血、心絞痛。

胃腸系統：胃腸潰瘍和出血、可能的內部與外部肝硬化、aculculus膽囊。

敏感反應：過敏性和一般性過敏反應。

中央神經系統：急性小腦症候群(中斷治療後也會持續)、眼球震顫、頭痛、嗜眠、抑鬱、虛弱。

皮膚：乾燥、裂開、對光敏感，例如會有紅斑出現或皮膚的色素沉澱增加，靜脈色素沉澱、手掌、腳底erythrodysesthesia症候群，例如會有手和腳刺痛，然後有痛、紅斑和腫脹。

眼睛：怕光、流淚、視力減退、眼球震顫、複視、淚管狹窄、視力改變。

精神病學：定向力缺失、迷惑、欣快感。

局部動脈浸潤併發病：動脈血管瘤、動脈局部缺血、動脈栓塞、導尿管出血、導尿管阻塞、移置或漏洞、血管阻塞、纖維瘤、潰瘍、導尿管傳染、血栓性靜脈炎。

其它：鼻出血、指甲改變(包括指甲喪失)。

【注意事項】

Fluorouracil是高毒藥，只有一點安全性。因此，由於有一些中毒跡象才會有治療反應，應小心監督病人。使用fluorouracil可能會嚴重血液中毒，腸胃出血甚至死亡，即使是病人的小心選擇和謹慎的劑量調整，亦會發生。雖然較弱的患者似乎有較嚴重的中毒現象。但也偶然發生情況良好的病人死亡。

當下列中毒現象之一出現時，應馬上停藥。

- ▶ 口腔炎或食道炎，第一個可見到的信號出現時。
- ▶ 白血球減少(WBC數小於3,500)或白血球細胞數急遽減少。
- ▶ 難控制的嘔吐。
- ▶ 腹瀉、經常性的bowel movements或水性囊。
- ▶ 胃腸潰瘍和出血。
- ▶ 血小板減少症(血小板數小於100,000)。
- ▶ 出血

使用5-fluorouracil和手掌腳底erythrodysesthesia症候群的發生有關，也可被稱為手腳症候群(詳見不良反應)。此症候群的特性為手和腳有刺痛感，即使握住東西或走路後數天，亦會感覺疼痛。手掌和腳掌變得對稱的膨脹和出現紅斑，且指骨末梢會觸痛，可能有伴隨的皮膚脫屑，中斷治療5-7天後會逐漸恢復。雖然抗皮炎素曾被用來改善手掌腳底erythrodysesthesia症候群，但它的安全性和有效性尚未被建立。冠狀血管痙攣和偶發的心絞痛會發生在接受fluorouracil的患者身上(詳見不良反應)。心絞痛的第三劑後(範圍1-13劑)6小時(範圍數分鐘至7天)會發生。而原先就有冠狀動脈疾病的患者會有較高的危險。硝酸鹽或嗎啡可用來減輕疼痛；預先以鈣打通阻塞或許會有幫助。

Fluorouracil抑制骨髓的鎮靜劑效果可能造成微生物感染增加，延遲的治療和齒齦出血。

【藥物交互作用】《依文獻記載》

Fluorouracil / Leucovorin：

葉酸鈣衍生物會加重fluorouracil的毒素。

Fluorouracil/骨髓抑制鎮靜劑/放射線治療：

可能發生附加的骨髓抑制：當二個或更多骨髓抑制鎮靜劑須要時，包括放射線治療一起使用或連續使用時，可能須要減少劑量。

【診斷干擾】

可能發生鹼性磷酸鹽、血液轉氨酶、血液膽紅素和乳脫氫酵素等會升高。

尿液中排泄的5-hydroxyindoleacetic酸(5-HIAA)可能會增加。

因為藥物引起的蛋白質吸收不良，血漿蛋白素可能降低。

【劑量過多】

症狀：fluorouracil劑量過多的發生率極低。但是，可能發生的症狀為噁心、嘔吐、腹瀉、胃腸潰瘍和出血、骨髓抑制(包括血小板減少、白血球減少、和顆粒性白血球缺乏症)。

治療：尚無已知的解毒療法。如有患者服用過量fluorouracil，應偵測其血液至少4週。如有不正常出現，應採用適當治療。

【藥學注意事項】

注射用fluorouracil之稀釋：

Fluorouracil注射劑可和0.9%氯化鈉注射劑或5%葡萄糖注射劑相稀釋。該溶液可在室溫下穩定72小時，避免光線照射。

Fluorouracil注射劑不可與IV additives 或其他化學治療藥物相混和。此fluorouracil溶液在貯存期間可能會變色；但效力和安全性並無受影響。如果曾放置於低溫處，而溶液發生沉澱，可將其放在水中，小心加熱至攝氏60°C並且搖動使其溶解，在使用之前，將之降到體溫。

【處理與丟棄】

和其它毒性藥物一樣，處理和丟棄時應特別小心安全性。

1. 唯有受過訓練的人才可處理此藥。孕婦不應涉入處理程序中。
2. 應在指定地區處理，較理想是在vertical laminar flow hood (生物安全櫥櫃-第二級)，應以可丟棄的塑膠為底有吸收性的紙張覆蓋該處理區域。
3. 應著適當保護性衣服，即PVC手套，安全眼鏡，可丟棄之長袍及面具。如不慎接觸眼睛，以大量水或食鹽水沖洗。
4. 所有的注射筒和插栓皆應有Leur-Lock fittings。利用大孔的針和小孔的針，可減少氣溶膠形成的可能性。
5. 所有未使用的材料、針、注射筒、藥瓶和其它物品和有毒素藥物相接觸者，皆應丟棄，放置於雙封口多乙稀袋中然後在1000°C或更高溫焚化。排泄物亦應以相似手法處理。液體殘餘物可以大量水沖走。

【包裝】

10毫升、20毫升、50毫升、100毫升玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。

【貯藏之特別注意事項】

本產品放置於緊封的容器中，可常溫25°C以下儲存，避免光線照射。

本產品於無菌層流環境下，經無菌操作開瓶後原液可在25°C以下室溫維持物化特性穩定72小時，然開封後產品的無菌性須由調劑之操作人員確保。Fluorouracil注射劑可和0.9%氯化鈉注射劑或5%葡萄糖注射液相稀釋，該稀釋液可在室溫下穩定72小時，避免光線照射。



南光化學製藥股份有限公司
台灣·台南市新化區中山路1001號·1001-1號
TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845