

友復 膠囊

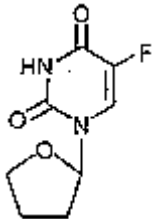
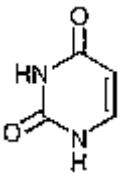
UFUR Capsule

【成分】

UFUR：每 1 粒膠囊中含有 tegafur 100mg 及 uracil 224mg。

【特徵】

有效成分之物理化學上特性

成份名	tegafur	uracil
結構式		
化學名稱	1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil 5-fluoro-1-(2-tetrahydrofuryl)-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione [IUPAC]	2,4(1H,3H)-pyrimidinedione
分子式	C ₈ H ₉ FN ₂ O ₃	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂
分子量	200.17	112.09
融點	166~171°	約 335° (分解)
特性	白色結晶粉末，少量易溶解於少量之甲醇內，不易溶解於少量之水及乙醇內，不易溶解於乙醚內，可溶解於稀釋之氫氧化鈉試液內。	白色結晶或結晶性粉末，無色、無味，不易溶解於水中，極不易溶解於甲醇、乙醇或丙酮內，幾乎不溶解於乙酸乙酯及三氯甲烷內。

【藥效、藥理】(依文獻記載)

1. 抗腫瘤效果

對 Walker-256、吉田肉腫瘤、ascites hepatoma (大鼠)、Sarcoma-180、Ehrlich 腫瘤、Lewis 肺腫瘤、B-16 melanoma (小鼠)等皮下移植腫瘤有抑制腫瘤增生效果。本劑也對經皮下移植至 nude mice 的人類胃癌、乳癌和胰臟癌有抑制效果。本劑對移植有 L-1210 白血球過多症的動物(小鼠)有延命的效果。

2. 作用機轉

本劑抗腫瘤效果是由於 tegafur 在體內慢慢轉變成 5-FU 而來的。5-FU 的作用機轉是由其活性代謝物 FdUMP 拮抗 dUMP，抑制 thymidylate synthase，進而抑制 DNA 合成；並且由於 FUTP 嵌入 RNA 而引起 RNA 機能障礙(試管內試驗)。Uracil 與 tegafur 併用會增強 tegafur 的抗腫瘤效果。因為由 5-FU 和 uracil 對磷酸酶或分解酶的親和力不同壓抑 5-FU 的分解，5-FU 及其磷酸化活性代謝物會在腫瘤組織中保持很高的濃度(試管內試驗)。

【適應症】

胃癌、大腸(結腸直腸)癌、乳癌、與 Cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。

本藥須由醫師處方使用

【用法、用量】

通常每日劑量為 tegafur 300-600 mg，分 2-3 次口服，依年齡、

症狀適宜增減。即使與其他抗惡性腫瘤劑併用時，亦應依上述方式投與本劑。

*用法用量之警語

Folate 加上 Tegafur-Uracil 之合併療法

- 食物會影響 Folate 加上 Tegafur-Uracil 合併療法之效果。在飯前或飯後的一小時內，不應投與藥物。(請參照體內藥物動態)
- 一日之投與時間表請參照下表：

體表面積 (m ²)	UFT (mg/day)	一日之投與時間表(mg)		
		早上	下午	晚上
<1.17	300	100	100	100
1.17-1.49	400	200	100	100
1.50-1.83	500	200	200	100
>1.83	600	200	200	200

【警告】(依文獻記載)

- 可能會引起爆发性肝炎等嚴重的肝障礙，患者應定期進行肝功能檢查(尤其在剛開始用藥的二個月，至少應每個月檢查一次)，以便早期發現肝臟病變。應密切觀察伴隨有食慾不振的倦怠感等肝病變的前兆或自覺症狀，如果發生黃疸(如眼球發黃)，立即中止投與，並作適當處置。
- 本劑不可與 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合劑併用，因為可能發生嚴重血液障害等不良反應。(請參照藥物交互作用)
- Folate 加上 Tegafur-Uracil 之合併療法
 - (1) 此合併療法是用來增加 Tegafur-Uracil 之細胞毒性，且曾有死亡之案例。此療法需由非常有經驗的醫師執行，嚴格地參照禁忌、慎重投與等來選擇合適的患者，並在有附設可處理緊急狀況之醫療機構中進行。此治療開始之前，請詳讀此二製劑之仿單。
 - (2) 此合併療法可能導致嚴重的腹瀉，有時甚至會導致死亡，應密切的監視患者，若患者有嚴重的腹痛或腹瀉發生時，立即停止化學治療，並作適當的處置。有脫水症狀時，應補充液體或其他適當的治療。
 - (3) 此合併療法可能導致包含爆发性肝炎之嚴重的肝損害，或是嚴重的骨髓抑制，有時會導致死亡。為了早期發現這些損害之徵兆，應定期(至少一個療程檢查一次，特別是在第一個療程及第二個療程之前做額外的檢查)進行肝功能檢查及血液指數檢查來監測患者的情況。密切注意肝損害之前兆及抱怨，例如食慾不振與伴隨而來之倦怠感等。若有黃疸或黃鞏膜出現時，立即中止投與，並作適當處置。

【禁忌】(下列患者請勿投與)(依文獻記載)

- 嚴重骨髓抑制之患者。(骨髓抑制之惡化可能會引起嚴重之感染合併症之發生。)
- 嚴重腹瀉之患者。(腹瀉可能會惡化，引起脫水、電解質不平衡、或循環功能異常。)
- 嚴重感染合併症之患者。(骨髓抑制可能會引起感染情形惡化。)
- 對本劑的成分曾有嚴重過敏現象的患者。
- 正在接受 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合劑或停止使用這類藥物 7 日內的患者。(請參照藥物交互作用)
- 懷孕婦女或可能懷孕之婦女。(請參照對孕婦、產婦及授乳婦的投與)

【使用上的注意事項】(依文獻記載)

- 慎重投與(下列患者請慎重投與)
 - (1) 骨髓機能受抑制的患者。[骨髓機能抑制可能增強]

- (2) 肝障礙或有相關病史的患者。[肝障礙可能惡化]
- (3) 腎障礙患者。[副作用可能加重]
- (4) 合併有感染症的患者。[由於骨髓機能抑制，可能使感染症惡化]
- (5) 心臟疾病或有相關病史的患者。[可能會使症狀惡化]
- (6) 胃、腸潰瘍或出血的患者。[可能會使症狀惡化]
- (7) 葡萄糖耐受性異常的患者。[可能會使葡萄糖耐受性異常惡化]
- (8) 水痘患者。[可能會引起致命的全身損害]
- (9) 高齡患者。(請參照對高齡者的投與)
- (10) 接受其他化學治療或放射性治療的患者。[可能會增強腹瀉、骨髓抑制等其他副作用]
- (11) 前次接受其他化學治療的患者。[可能會增強腹瀉、骨髓抑制等其他副作用]

2. 重要的注意事項

- (1) 可能會發生骨髓機能抑制等嚴重的副作用，應定期做血液、肝、腎功能等臨床檢查，尤其是剛開始用藥的最初二個月，至少應每月檢查一次。如發現異常，應減量或停藥。
- (2) 嚴重腸炎引起的脫水症狀時，應採取補充體液等適當的處置。
- (3) 應小心感染症或出血傾向的發生或惡化。
- (4) 小孩的投與時須慎重投與，特別注意副作用的發生。
- (5) 對小孩或居生殖年齡的患者，須慎重考慮，會影響性腺。
- (6) 停止使用 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合劑至少 7 日以後，才可使用本劑。(請參照藥物交互作用)
- (7) Folate 加上 Tegafur-Uracil 之合併療法
 - 1) 此合併療法可能導致嚴重的腹瀉或腸炎，有時甚至會導致死亡，應密切的監視患者，若患者有嚴重的腹痛或腹瀉發生時，立即停止化學治療，並作適當的處置。有脫水症狀時，應補充液體或其他適當的治療。(請參照重大的副作用)
 - 2) 此合併療法可能導致猛爆性肝炎，或是嚴重的骨髓抑制，有時會導致死亡。為了早期發現這些損害之徵兆，應定期(至少一個療程檢查一次，特別是在第一個療程及第二個療程之前做額外的檢查)進行肝功能檢查及血液指數檢查來監測患者的情況。若偵測到任何異常狀況時，應做減量或中止投與等適當的處置。

3. 藥物交互作用

- (1) 禁止併用(本劑不可與下列藥品併用)

藥品	臨床症狀與處置	作用機轉及危險因子
Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合劑 (TS-1)	併用 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合劑，早期可能發生嚴重血液惡液質和腹瀉，口內炎等胃腸功能障礙。使用 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合劑的患者，應在停藥至少 7 日後，才可使用本劑。	Gimeracil 會抑制 fluorouracil 的異化代謝，使 fluorouracil 的血中濃度顯著升高。

- (2) 併用時注意事項

藥品	臨床症狀與處置	作用機轉及危險因子
Phenytoin	可能發生 phenytoin 中毒(噁心、嘔吐、眼球震顫、運動障礙)。必要時，測定 phenytoin 的血中濃度，調整 Phenytoin 之用量，小心投與。如	Tegafur 會抑制 phenytoin 的代謝，而使 phenytoin 的血中濃度上升。

	有異常，應做停藥等適當處置。	
Warfarin potassium	Tegafur 會增強 Warfarin potassium 的作用，應小心注意凝血功能的變動。	作用機轉不明。
其他抗惡性腫瘤劑或放射線療法	可能增強血液障害、胃腸道障礙等副作用，應小心觀察患者的狀態，如有發現異常，應採取減量或停藥等適當的處置。	可能增強相互的副作用。

4. 副作用

綜合本劑上市時、再審查及上市後的 29,586 病例中(服用膠囊、顆粒和 E 顆粒劑型者)，發生包含實驗室檢查值異常等副作用 14.8% (4,388 病例)。最常發生消化道的副作用如：食慾不振(3.8%)，噁心(2.4%)，嘔吐(1.1%)和腹瀉(1.5%)；血液障害如：白血球減少症(3.1%)，血小板減少症(1.1%)，貧血(0.8%)；肝障礙(1.8%)，色素沉澱(0.7%)等。

- (1) 重大的副作用(括弧中為已知的發生率)

- 1) 血液障害：骨髓抑制，溶血性貧血等，也有出現白血球減少症(<0.1%)，無顆粒性白血球減少症(<0.1%)(症狀：發燒、咽頭痛、倦怠感)，白血球減少症(3.1%)，血小板減少症(1.1%)，貧血(0.8%)，出血傾向(<0.1%)，溶血性貧血(<0.1%)等。應小心觀察病人情況，如有異常，採取中止投與等適當的處置。
- 2) 嚴重的肝障礙：如猛爆性肝炎等。(請參照「警告」事項)
- 3) 肝硬化：長期使用本劑，可能發生肝硬化，而 AST(GOT)、ALT(GPT)卻無明顯變化。應小心觀察。如果發生凝血時間延長、白蛋白減少、膽素酯酶減少或血小板減少症等情形，應中止投與本劑。
- 4) 脫水症狀：嚴重腹瀉可能導致脫水，小心觀察患者的情況，如果出現脫水症狀，應中止投與並採取補充體液等適當處置。
- 5) 嚴重的腸炎：若出現出血性腸炎，缺血性腸炎，壞死性腸炎等，當然應仔細觀察。如有嚴重腹痛、腹瀉等症狀出現時，中止投與並採取適當的處置。
- 6) 包含腦白質病等之精神神經障礙：腦白質病(主要症狀包括意識障礙，小腦性失調症，類似癱瘓症狀)，意識障礙，無方向感(<0.1%)，嗜睡(<0.1%)，記憶力減退(<0.1%)，錐體外徑症狀(<0.1%)，言語障礙(<0.1%)，四肢麻痺，步行障礙(<0.1%)，尿失禁，知覺障礙(<0.1%)等，應仔細觀察病人情況。如有這些症狀時，中止投與。
- 7) 心絞痛、心肌梗塞、心律不整：可能發生心絞痛(<0.1%)、心肌梗塞、心律不整(包括心室性心跳過快)，應小心觀察病人情況，如果發生胸痛、昏厥、呼吸困難、心悸或心電圖異常，中止投與並採取適當的處置。
- 8) 急性腎衰竭、腎病徵候群：可能發生急性腎衰竭(<0.1%)和腎病徵候群(<0.1%)，應仔細觀察病人情況。如有異常，中止投與並採取適當的處置。
- 9) 嗅覺缺失：長期使用本劑，可能導致嗅覺障礙(<0.1%)，應仔細觀察病人情況。如有異常，採取中止投與等適當的處置。
- 10) 間質性肺炎：偶有間質性肺炎發生(<0.1%)，早期症狀為咳嗽、呼吸短促、呼吸困難和發燒等。如有異常，立即中止投與並採取適當的處置，例如：胸部 X 光檢查和腎皮質荷爾蒙的投與等。
- 11) 急性胰臟炎：可能發生急性胰臟炎，應仔細觀察

病人情況，如果患者出現腹痛或血清 amylase 值上升時，中止投與並採取適當的處置。

12) 嚴重口內炎、胃腸道潰瘍與出血：偶有嚴重口內炎、胃腸道潰瘍(0.1%)與出血(<0.1%)情形發生，應仔細觀察病人情況。如有異常，中止投與並採取適當的處置。

13) Stevens-Johnson 症候群與毒性表皮壞死症(Lyell 症候群)：偶有 Stevens-Johnson 症候群與毒性表皮壞死症(Lyell 症候群)發生，應仔細觀察病人情況。如有異常，中止投與並採取適當的處置。

(2) 其他副作用

有時會發生下列的副作用，如有異常時，應採取減量或停藥等適當的處置，又，有過敏情形，應立即停藥。

發生頻率 種類	0.1%-5%	<0.1%	發生頻率不明
血液			紅血球減少、血紅素減少、血比容減少、嗜中性白血球減少、嗜酸性白血球增加、淋巴球減少、嗜鹼性白血球增加、平均紅血球容積(MCV)增加
肝臟	肝機能異常(AST (GOT)、ALT (GPT) 上升)，黃疸	脂肪肝、Al-P 上升	總膽紅素上升
腎臟	腎機能異常(BUN 和 creatinine 值上升)	蛋白尿、血尿	
消化系	厭食、噁心/嘔吐、腹瀉、口內炎、腹痛、味覺異常、上腹痛、心灼熱感	便秘、腹部膨滿感、舌炎、口角炎、口渴、胃炎、吞嚥困難、腹鳴	胃不適、胃重感、口唇炎
精神神經系	倦怠感、眩暈、麻木	頭痛、耳鳴	興奮、頭重感
皮膚*	色素沉澱、指甲異常、脫毛、水腫	糜爛/皮膚炎、角化病、潮紅、光過敏反應、水泡	DLE樣皮疹、皮膚乾燥、口足症候群
過敏	發疹、搔癢	蕁麻疹	發紅
心血管系		心悸、胸痛、胸悶、心電圖異常(ST 上升)	
其他	LDH上升、發燒	關節痛、糖尿、血糖上升、灼熱感、結膜充血、咳嗽、血清尿酸值上升、男性女乳症、肌痛	血痰、高三酸甘油脂血症、高膽固醇血症、停經、CK (CPK) 上升、總蛋白質減少、血鈉減少、血鈣上升、血鉀減少、血鉀上升、血氣上升、血氣減少

*1) 色素沉澱、皮膚炎多發生於手掌及腳掌

5. 對高齡者的投與

一般而言，高齡者的生理機能較低，特別是易有消化道發炎(腹瀉、口內炎)及骨髓抑制情形，應密切觀察患者的狀態並慎重投與。

6. 對孕婦、產婦及授乳婦的投與

(1) 孕婦或可能懷孕的婦女禁止投與本劑。[懷孕時使用本

劑之婦女，已有新生兒畸胎之報告。動物實驗有催吐作用的報告(妊娠大白鼠內胎兒的骨骼異常及骨化遲緩)]

(2) 授乳婦若必要服用本劑，應停止授乳。[大白鼠實驗中，有報告指出 Tegafur-Uracil 會移行至乳汁。]

7. 對小兒的投與

對出生低體重兒、新生兒、幼兒或小兒的安全性尚未確立。(請參照重要的基本注意事項)

8. 使用上的注意事項

在交付本劑時，必須提醒患者本劑為鋁箔包裝的藥劑，膠囊一定要從鋁箔片中取出來，才能服用。(因有報告指出誤服鋁箔片，銳角部分刺入食道黏膜甚至穿孔，會引起縱隔竇炎等嚴重的合併症。)

9. 其他

(1) 使用本劑的患者有發生急性白血病(有時會伴有前白血相)，骨髓發育不全症候群(MDS)的報告。

(2) 有報告指出，極少數的病人缺乏代謝 fluorouracil 的酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase(DPD)，當 fluorouracil 系藥劑投與初期，可能會產生嚴重的副作用(如口內炎、腹瀉、血液障害和神經病變)。

【體內藥物動態】(依文獻記載)

對癌患者經口投與本劑 3 粒(相當於 tegafur 300 mg)，測定血中 tegafur-5-FU 和 uracil 的濃度。投與後 2 小時的 tegafur 達到最高血中濃度 $13.7 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ ，在 24 小時後逐漸降至 $3.6 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ 。投與本劑 30 分鐘後，5-FU 和 uracil 的最高血中濃度分別為 $0.21 \pm 0.094 \mu\text{g/mL}$ 和 $3.0 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$ 。投與本劑 3 小時後，5-FU 的血中濃度降至 $0.05 \pm 0.019 \mu\text{g/mL}$ ；6 小時後 uracil 的血中濃度降至 $0.30 \pm 0.23 \mu\text{g/mL}$ 。

投與本劑後，比較 5-FU 在血中、腫瘤組織和腫瘤附近正常組織中的濃度，5-FU 在腫瘤組織中濃度最高。

已有報告指出，人體肝臟酵素 P450 CYP2A6 是主要參與 tegafur 代謝成 5-FU 的酵素(試管內試驗)。

Folate 加上 Tegafur-Uracil 之合併療法

食物之影響：在以癌症患者為對象之交叉試驗中分別於空腹及飯後(攝取高脂肪食物)投與 Folate(30mg)和 Tegafur-Uracil(相當於 tegafur 200mg)。飯後投與和空腹時比較，Uracil 的 AUC 及由 tegafur 轉換成之 fluorouracil 的 AUC 分別減少了 66% 及 37%，而 Folate 的 AUC 上升了 61%。另一方面，tegafur 的 AUC 並無顯著的變化。

【臨床成績】(依文獻記載)

本劑(相當於 tegafur 300-600 mg，每日分 2-3 次投與)經口投與的臨床成績統計結果共 699 例，有效率為 23.3% (163/699 例)。

個別有效率分述如下：

癌症類別	有效率	癌症類別	有效率
頭頸部癌	31.0% (22/71)	肺癌	8.7% (4/46)
胃癌	25.4% (58/228)	乳癌	30.2% (29/96)
大腸癌	18.3% (15/82)	膀胱癌	30.6% (11/36)
肝臟癌	16.7% (6/36)	前列腺癌	14.7% (5/34)
膽囊・膽管癌	18.8% (3/16)	子宮頸癌	19.4% (6/31)
胰臟癌	17.4% (4/23)	總有效率	23.3% (163/699)

非小細胞肺癌術後輔助化學療法之大規模比較性試驗中：原發性肺腺癌第一期之病人(完全切除者)術後接受 UFT 口服療法(相當於 tegafur 250mg/m² 之劑量)兩年(試驗組，491 例有效病例，平均追蹤 72 個月)，及術後無輔助療法(控制組，488 例有效病例，平均追蹤 73 個月)之比較。結果是，接受 UFT 輔助性化學療法之病人存活率顯著提升，其存活期間的死亡危險比為 0.71 (95% 之信賴區間 0.52-0.98；分層之 logrank 檢定 P=0.04)。UFT 對於 pT2 腫瘤之病人(試驗組 129 例，控制

組134 例)，死亡危險性的降低特別顯著，其存活期間的死亡危險比為0.48 (95%之信賴區間0.29-0.81; logrank 檢定 $P=0.005$)。pT2 腫瘤是指腫瘤之直徑大於 3 公分或是暴露到肋膜之內臟層。

【處理上注意事項】

(限制區分)1.劇藥

(儲存方法)室溫 30℃ 以下保存

(使用期限)按照包裝上所標示之使用期限使用。

【賦形劑】

Lactose Monohydrate、Povidone K-30、Stearic Acid、Magnesium Stearate、CAPSULE SHELL (Gelatin、Titanium dioxide、Sodium Lauryl Sulfate、Purified Water)

【包裝】

10-1000 粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

藥商：台灣東洋藥品工業股份有限公司

地址：台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司中壢廠

廠址：桃園市中壢區中華路一段 838 號

電話：0800-086-288