GMP
G-10169

本藥須由醫師處方使用

衛署藥製字第 049563 號

〝美時〞復癒 膠囊

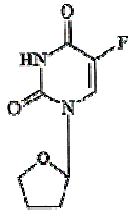
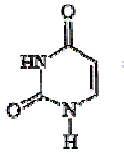
Furil Capsules〝*LOTUS*〞

【主成分】

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

【特徵】依文獻記載

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-fluorouracid 5-fluoro-1-(2-tetrahydrofuryl)-2, 4(1H,3H)-pyrimidinedione [IUPAC]	2,4(1H,3H)-pyrimidinedione
分子式	$C_8H_9FN_2O_3$	$C_4H_4N_2O_2$
分子量	200.17	112.09
融點	$166\text{-}171^0$	約 335^0（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，ascites hepatoma(大鼠)，Sarcoma-180，Ehrlich 腫瘍，Lewis 肺腫瘍，B-16 melanoma（小鼠）等皮下移植腫瘍有抑制腫瘍增生效果。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)有延長存活期之效果。

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 之作用機轉是由於其活性代謝物 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。由於 5-FU 與 uracil 對磷酸酶以及其分解酶的親合力不同，會抑制 5-FU 的分解，使 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(試管內濃度)。

【適應症】

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

【用法、用量】

每日劑量為 tegafur 300~600mg，分 2~3 次服用，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。

【警告】依文獻記載

1. 可能會引起猛爆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兩個月，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。
2. 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礙等不良反應(請依照藥物交互作用)
3. Folinate 和 Tegafur-Uracil 之合併療法

(1) 此合併療法是用來增加 Folinate 和 Tegafur-Uracil 之細胞毒性療法，而且發現與本療法相關的死亡之案例。所以此療法需在有充分的癌症化療法經驗的醫師的指導下，參照禁忌、慎重投與的注意事項，慎重地選擇合適的患者，並在設有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) 此合併療法可能會導致嚴重的腹瀉，有時甚至會導致死亡，因此在本療法中應密切地監視患者，若患者出現嚴重的腹痛或腹瀉等症狀時，立即停止投與，並作適當的處置。若有脫水症狀，應補充體液等適當的治療。

(3) 此合併療法可能會導致猛爆性肝炎等嚴重的肝障礙，嚴重的骨髓抑制，結果有時會導致死亡。為了早期發現這些副作用，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，以及在此第一，第二療程中需做一次以上的檢查)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自覺症狀，例如食慾不振與伴隨而來之倦怠感等。若有黃疸(鞏膜染黃)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

1. 嚴重骨髓抑制者之患者。(骨髓抑制者之惡化可能會引起嚴重之感染合併症之發生。)

2. 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。)
3. 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。)
4. 對本劑的成分曾有嚴重過敏現象的患者。
5. 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)
6. 懷孕婦女或可能懷孕之婦女。(請參照藥物對孕婦、產婦及授乳婦的投與)
7. 正在服用 Sorivudine 之患者。(請參見藥物交互作用)

【使用時注意事項】依文獻記載

1.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。【請依照對高齡者的投與】
(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) 對小孩或屆生殖年齡的患者，需慎重考慮，會影響性腺。
(6) 停止使用 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 配合劑至少 7 日以後，才可以使用本劑。(請參照藥物交互作用)

(7) Folinate 和 Tegafur-Uracil 之合併療法

1) 此合併療法可能會導致嚴重的腹瀉或腸炎，有時甚至會導致死亡，因此在本療法中應密切地監視患者，若患者出現嚴重的腹痛或腹瀉等症狀時，立即停止投與，並作適當的處置。若有脫水症狀，應補充液體等適當的治療。(請參照重大的副作用)

2) 此合併療法可能會導致猛爆性肝炎等嚴重的肝障礙，嚴重的骨髓抑制，結果有時會導致死亡。為了早期發現這些副作用，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，以及在此第一，第二療程中需做一次以上的檢查)進行肝功能檢查及血液指數檢查來監測患者的情況。若有發現異常，應做減量或終止投與等適當處置。

3.藥物相互作用

(1)勿併用之藥物 (本品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 複方製劑 (例如：TS-1 Capsules)	併用 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 複方製劑，可能發生嚴重血液障礙和腹瀉、口內炎等胃腸功能障礙，使用 Tegafur、Gimeracil、Oteracil potassium 複方製劑的患者，應在停藥至少 7 日後，才可使用本品。	Gimeracil 會抑制 fluorouracil 的代謝，使 fluorouracil 的血中濃度顯著升高。
Sorivudine	本品禁止與 Sorivudine 合併使用。	併用 Sorivudine 會阻礙 fluorouracil 系藥物之代謝使血中濃度升高，引起嚴重之血液疾病等之副作用。

(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) 。建議監測 Phenytoin 的血中濃度，必要時，調整 Phenytoin 的用量。應小心投予，如有異常，應做停藥等適當處理。	Phenytoin 的血中濃度上升。
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	可能增強血液障礙、胃腸道障礙等副作用，應小心監測患者的狀態，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)。最常發生在消化道的副作用如:食慾不

振(3.8%)，噁心(2.4%)，嘔吐(1.1%)和腹瀉(1.5%)；血液障礙如：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).血液障礙： 骨髓抑制，溶血性貧血等，也有出現血球減少症(<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，應終止投與本劑。

4).脫水症狀：發生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，並採取補充液體等適當處置。

5).嚴重的腸炎：若出現出血性腸炎、缺血性腸炎、壞死性腸炎等症狀，當然應仔細進行觀察。如有嚴重腹痛、腹瀉等症狀時，中止投與並採取適當處置。

6).包括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，類似癡呆症)，意識障礙，無方向感(<0.1%)，嗜睡(<0.1%)，記憶力衰退(<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，應仔細進行觀察病人情況，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、腎病症候群：可能發生急性腎衰竭(<0.1%)和腎病症候群(<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，中止投與並採取適當的處置。

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。.

	0.1%-5%	<0.1%	發生頻率不明*[1]
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*[2]	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、咳痰、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、血鈣減少、血鉀上升、血鉀減少、血氯上升、血氯減少

*1)因為包括自發性報告及 Folinate-Tegafur-Uracil 合併療法的副作用，所以此發生頻率不明

*2)色素沉澱、皮膚炎多發生於手掌及腳掌

5.高齡者服藥

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。動物實驗有致畸胎作用的報告(妊娠大白鼠內胎兒的骨骼異常及骨化遲緩】

(2)授乳中婦女若必要服用本劑，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、幼兒或小兒之安全性尚未被認定。【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，會引起縱膈竇炎等嚴重的併發症。)

9.其他

(1)使用本劑的患者有發生急性白血病(有時會伴有前白血病相)，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，可能會發生嚴重的副作用(如口內炎、腹瀉、血液障礙和神經病變。)

【體內藥物動態】依文獻記載

對癌症患者經口投予 3 粒含 tegafur 100mg 及 Uracil 224mg 膠囊(相當於 tegafur 300mg)，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±1.1μg/ml，在 24 小時後逐漸降至 3.6±0.8μg/ml。投藥 30 分鐘後，5-FU 和 uracil 的最高血中濃度分別為 0.21±0.094μg /ml 和 3.0±1.8μg/ml。投藥 3 小時後，5-FU 的血中濃度降至 0.05±0.019μg/ml；6 小時後 uracil 的血中濃度降至 0.30±0.23μg/ml。投與含 tegafur 100mg 及 Uracil 224mg 膠囊後，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。

體外試驗顯示，tegafur 轉化成 5-FU 的過程涉及肝臟細胞色素 P450 2A6 (CYP2A6)參與。

Calcium Folinate 和 Tegafur-Uracil 之合併療法

食物之影響：在以癌症患者為對象之交叉實驗中分別於空腹及飯後(攝取高脂肪食物)投與 Calcium folinate (leucovorin 30mg)和 Tegafur-Uracil(相當於 Tegafur 200mg)。飯後投予與空腹

時比較，uracil 的血漿 AUC 及由 tegafur 轉換成之 5-fluorouracil 的 AUC 分別減少了 66%及 37%，而 d,1-folinic acid 的 AUC 上升了 61%。另一方面，tegafur 的血漿 AUC 並無顯著的變化。

【臨床成績】依文獻記載

本劑(相當於 tegafur 300-600mg，每日分 2-3 次投與)，經口投與的臨床成績統計結果有 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/m^2 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。

【儲存方法】請存放於 25℃以下，置於小孩伸手不及之處。
【使用期限】按照包裝上所標示之保存期限使用。
【包裝】10~1000 粒以下塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

20130531

PIC/S GMP 藥廠
美時化學製藥股份有限公司
南投縣南投市新興里成功一路 **30** 號