|  |
| --- |
| Brivudine及fluoropyrimidine類藥品安全資訊風險溝通表 |
|  日期：109/6 |
| 藥品成分 | Brivudine及fluoropyrimidine類藥品（fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine） |
| 藥品名稱及許可證字號 | 衛生福利部目前尚未核准含brivudine成分藥品製劑許可證；衛生福利部核准含fluorouracil成分藥品製劑許可證共9張；含capecitabine成分藥品製劑許可證共7張；含tegafur成分藥品製劑許可證共11張；含flucytosine成分藥品製劑許可證共1張。查詢網址：<https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx> |
| 適應症 | Fluorouracil、Capecitabine、Tegafur：癌症治療（詳如附表）。Flucytosine：白色黴菌病、黴菌性肺炎及產色黴菌病。 |
| 藥理作用機轉 | Brivudine為胸腺嘧啶核苷類似物（[thymidine](https://en.wikipedia.org/wiki/Thymidine) analogue），能嵌入病毒的DNA，阻斷DNA聚合酶（DNA polymerase）作用，進而抑制病毒的複製達到抗病毒之效。Fluorouracil是一種抗腫瘤、抗代謝物，構造近似於pyrimidine。Fluorouracil本身並無活性，經細胞內轉換成兩種活性代謝物（FdUMP及FUTP），FdUMP能抑制thymidylate synthetase，干擾DNA的合成；而FUTP能嵌入RNA，從而干擾RNA和蛋白質的合成。Capecitabine及tegafur為fluorouracil之前驅藥物，經人體代謝後會轉換成為fluorouracil；而flucytosine具選擇毒性，主要經真菌細胞代謝後轉換為fluorouracil，進而抑制真菌的DNA和RNA合成。 |
| 訊息緣由 | 2020/5/12歐盟EMA發布安全資訊，含brivudine成分藥品與fluoropyrimidine類藥品若投予時間相近，兩者間的交互作用潛在發生致命性毒性的風險。網址：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/brivudine-potentially-fatal-toxicity-fluoropyrimidines-if-administered-shortly-same-time-brivudine> |
| 藥品安全有關資訊分析及描述 | 1. Brivudine成分藥品之主要代謝物bromovinyl uracil會抑制代謝fluoropyrimidine類藥品（例如fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）之酵素–dihydropyrimidine dehydrogenase（DPD），導致體內fluoropyrimidine類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加fluoropyrimidine類藥品的毒性，且潛在致命風險。
2. Brivudine成分藥品治療結束後至少須等待4週才能開始使用fluoropyrimidine類藥品進行治療。在許多案例中，因沒有遵循至少4週的等待期（例如在fluorouracil兩次療程間隔中穿插使用brivudine）而導致死亡。
3. 有鑑於上述風險，歐盟EMA將加強風險管控措施，包含發送致醫療人員信函，以及修訂仿單禁忌症、產品使用說明和產品外包裝標示，且提供病人警示小卡和處方醫師檢查清單（prescriber checklist），強化醫療人員和民眾對於該風險之警覺。
 |
| 食品藥物管理署風險溝通說明 | ◎**食品藥物管理署說明：**1. 經查，我國核准fluoropyrimidines類藥品許可證共28張（含fluorouracil成分藥品許可證共9張、capecitabine成分藥品許可證共7張、tegafur成分藥品許可證共11張、flucytosine成分藥品許可證共1張）；我國目前尚未核准含brivudine成分藥品許可證。
2. 次查，fluoropyrimidines類藥品僅capecitabine成分藥品於中文仿單**「禁忌」處刊載「正在使用sorivudine或其化學類似物(如brivudine)治療」**；於「與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用」處刊載「Sorivudine及其類似物：曾有報導sorivudine和5-FU間有 臨床上具意義的藥物-藥物交互作用，是導因於sorivudine 抑制dihydropyrimidine dehydrogenase的活性。**此交互作用導致fluoropyrimidine的毒性增加而具潛在致命性，因此，Xeloda不可與sorivudine或其化學類似物併用，例如 brivudine。在結束使用sorivudine或其化學類似物(例如brivudine)和開始使用Xeloda治療之間，必須至少要有4星期的等待期**」，**其餘fluoropyrimidines類藥品皆未刊載與brivudine交互作用風險之相關安全資訊。**
3. 本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。

◎**醫療人員應注意事項：**1. Brivudine成分藥品與fluoropyrimidine類藥品間的交互作用結果可能潛在致死風險，故brivudine不應使用於近期曾接受、現正接受或4週內預計接受fluorouracil（含局部使用劑型）、capecitabine、tegafur、flucytosine或是含上述成分之複方產品治療的病人。
2. 處方fluoropyrimidine類藥品（例如fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）前，建議確認病人是否有使用brivudine成分藥品。
3. 此外，DPD酵素缺乏或DPD活性部分缺乏者，使用fluoropyrimidine類藥品亦潛在發生嚴重不良反應之風險，應密切注意使用該類藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，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. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史及是否併用其他藥品，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若服藥期間出現任何不適症狀，如：嚴重腹瀉、口腔發炎等，應儘速回診。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

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。 |

**附表 Fluorouracil、capecitabine及tegafur之適應症**

|  |  |
| --- | --- |
| **成分** | **適應症** |
| **Fluorouracil** | 消化器癌（如胃癌、直腸癌、結腸癌）、肺癌、乳癌病狀之緩解。 |
| **Capecitabine** | 1. 乳癌：

Capecitabine與docetaxel併用於治療對anthracycline化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。Capecitabine亦可單獨用於對紫杉醇（taxane）及anthracycline化學治療無效，或無法使用anthracyline治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。1. 結腸癌或大腸（結腸直腸）癌：

Capecitabine可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。Capecitabine可治療轉移性大腸（結腸直腸）癌病患。1. 胃癌：

Capecitabine合併platinum可使用於晚期胃癌之第一線治療。 |
| **Tegafur** | 消化系統之癌症（胃癌、膽道癌、脾臟癌、結腸癌、直腸癌）、乳癌、肺癌、頭頸部癌（食道癌、頸部癌）症狀之緩解。 |
| **Tegafur / Uracil** | 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。 |
| **Tegafur / Gimeracil /** **Oteracil potassium**(衛署藥輸字第025242號) | 1. 胃癌：
* 胃癌術後輔助性化療，TS-1用於罹患TNM STAGE II (排除TI)，IIIA或IIIB胃癌且接受過胃癌根除性手術之成年患者。
* TS-1適用於治療無法切除之晚期胃癌。
1. 胰臟癌：

TS-1適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。1. 大腸直腸癌：

TS-1與Irinotecan 合併使用於已使用含有Oxaliplatin化學療法失敗之轉移性大腸直腸癌患者。1. 晚期非小細胞肺癌：

TS-1適用於對含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。 |