核准日期：2023年4月28日
修改日期：2023年9月20日

氟尿嘧啶注射液说明书

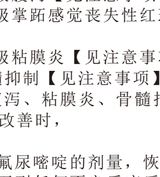
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：氟尿嘧啶注射液
英文名称：Fluorouracil Injection
汉语拼音：Funiaomiding Zhusheye

【成份】

本品活性成份为氟尿嘧啶。
化学名称：5-氟-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮
化学结构式：



分子式：$C_4H_3FN_2O_2$
分子量：130.08
辅料：氢氧化钠、注射用水

【性状】

本品为无色或几乎无色的澄明液体。

【适应症】

本品的抗瘤谱较广，主要用于治疗消化道肿瘤，或较大剂量氟尿嘧啶治疗绒毛膜上皮癌。亦常用于治疗乳腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、膀胱癌及皮肤癌等。

【规格】

（1）10ml:0.5g （2）10ml:0.25g

【用法用量】

氟尿嘧啶作静脉注射或静脉滴注所用剂量相差甚大。单药静脉注射剂量一般为按体重一日10～20mg/kg，连用5～10日，每疗程5～7g(甚至10g)。若为静脉滴注，通常按体表面积一日300～500mg/m^2，连用3～5天，每次静脉滴注时间不得少于6～8小时；静脉滴注时可用输液泵连续给药维持24小时。用于原发性或转移性肝癌，多采用动脉插管注药。

腹腔内注射按体表面积一次500～600mg/m^2。每周1次，2～4次为1疗程。

剂量调整：

如出现下列情况，应暂停给药。

无冠状动脉疾病或心肌功能障碍病史的患者发生心绞痛、心肌梗死/缺血、心律失常或心力衰竭的情况【见注意事项】

高氨血症性脑病【见注意事项】

急性小脑综合症、意识混乱、定向障碍、共济失调或视觉障碍【见注意事项】

3级或4级腹泻【见注意事项】

2级或3级掌跖感觉丧失性红斑（手足综合征）【见注意事项】

3级或4级粘膜炎【见注意事项】

4级骨髓抑制【见注意事项】

当1级腹泻、粘膜炎、骨髓抑制或掌跖感觉丧失性红斑得到缓解或改善时，

应减少氟尿嘧啶的剂量，恢复使用氟尿嘧啶。

在出现下列任何不良反应后，不建议恢复给药。

心脏毒性

高氨血症性脑病

急性小脑综合症、意识混乱、定向障碍、共济失调或视觉障碍

给药准备：

在无菌条件下，将计算出的单个患者剂量抽取到无菌注射器中。在给药或进一步稀释之前，请检查注射器中的溶液是否有颗粒物和变色。如果溶液变色或含有颗粒物，则丢弃注射器。丢弃未使用的部分。

【不良反应】

以下不良反应的详细讨论见说明书其他章节：

1.双嘧啶脱氢酶(DPD)活性低下或缺失的患者发生严重或致命不良反应的风险增加【见注意事项(7)】。
2.心脏毒性【见注意事项(8)】。
3.高氨血症性脑病【见注意事项(9)】。
4.神经系统毒性【见注意事项(10)】。
5.腹泻【见注意事项(11)】。
6.掌跖感觉丧失性红斑(手足综合征) 【见注意事项(12)】。
7.骨髓抑制【见注意事项(13)】。
8.粘膜炎【见注意事项(14)】。
9.与华法林联用致使INR升高的风险增加【见注意事项(15)】。

上市后经验

以下不良反应是在批准氟尿嘧啶上市后使用期间确定的。由于这些不良反应是由不确定样本量大小的患者人群自愿报告的，因此不可能准确的估算出不良反应的发生频率或确定不良反应与药物暴露之间的因果关系。

血液学：全血细胞减少症
胃肠道：消化道溃疡，恶心，呕吐
过敏症：过敏反应和全身过敏反应
神经病学：眼球震颤，头痛
皮肤病学：皮肤干燥，开裂，光敏性：表现为皮肤红斑或色素沉着增加，静脉色素沉着
眼科：泪道狭窄，视力变化，流泪，畏光
精神病学：欣快
其他：血栓性静脉炎，鼻出血，指甲变化（包括指甲脱落）

【禁忌】

1.当伴发水痘或带状疱疹时禁用本品。
2.氟尿嘧啶禁忌用于衰弱病人。
3.对本品过敏者禁用。

【注意事项】

1.本品在动物实验中有致畸和致癌性，但在人类，其致突变、致畸和致癌性均明显低于氮芥类或其他细胞毒性药物，长期应用本品导致第二个原发恶性肿瘤的危险性比氮芥等烷化剂为小。

2.除单用本品较小剂量作放射增敏剂外，一般不宜和放射治疗同用。

3.其它有下列情况者慎用本品：1）肝功能明显异常；2）周围血白细胞计数低于3.5*10^9、血小板低于50*10^9者；3）感染、出血（包括皮下和胃肠道）或发热超过38℃者；4）明显胃肠道梗阻；5）脱水或（和）酸碱、电解度平衡失调者。

4.开始治疗前及疗程中应定期检查血常规。

5.用本品是不宜饮酒或同用阿司匹林类药物，以减少消化道出血的可能。

6.本品能生成神经毒性代谢产物-氟代柠檬酸而致脑瘫，故不能作鞘内注射。

7.双嘧啶脱氢酶(DPD)活性低下或缺失的患者发生严重或致命不良反应的风险增加：根据上市后报告，DPD 基因中某些纯合子或某些复合杂合子突变，导致患者 DPD 活性完全缺失或几乎完全缺失，这类患者中，出现由氟尿嘧啶引起的急性早发性毒性和严重、危及生命或致命的不良反应的风险会增加（如粘膜炎，腹泻，中性粒细胞减少和神经毒性）。而具有部分 DPD 活性的患者中，出现由氟尿嘧啶引起的严重、危及生命或致命的不良反应的风险也可能会增加。

对于证据显示有急性早发或异常严重毒性的患者，意味着可能几乎缺失或完全缺失双嘧啶脱氢酶(DPD)活性，对该类患者进行监测，根据观察到的毒性的发作，持续时间和严重程度的临床评估，应暂停给药或永远终止使用氟尿嘧啶。对于完全没有DPD活性的患者，目前没有已被证明安全的氟尿嘧啶剂量。而对于具有部分DPD活性的患者，缺乏特殊试验数据为DPD活性低下的患者推荐合适的氟尿嘧啶治疗剂量。

8.心脏毒性：根据上市后报告，氟尿嘧啶可能会引起心脏毒性，包括心绞痛，心肌梗塞/缺血，心律失常和心力衰竭。目前已报告的导致心脏毒性的风险因素是连续滴注给药，而不是静脉推注给药以及存在冠状动脉疾病。发现心脏毒性应暂停给药。对于心脏毒性消退的患者，恢复给药的风险尚未确定。

9.高氨血症性脑病：根据上市后报告，氟尿嘧啶可在没有肝脏疾病或其他未识别原因的情况下引起高氨血症性脑病。在开始滴注后72小时内出现高氨血症性脑病的体征或症状，包括伴随血清氨水平升高的精神状态变化，精神错乱，定向障碍，昏迷或共济失调。发现高氨血症性脑病后应暂停给药并实施氨降低疗法。对于高氨血症性脑病状消退患者，恢复给药的风险尚未确定。

10.神经系统毒性：根据上市后报告，氟尿嘧啶可能引起神经毒性，包括急性小脑综合征和其他神经系统事件。神经系统症状包括意识模糊，定向障碍，共济失调或视力障碍。出现神经系统毒性应暂停给药。对于神经毒性消退的患者，目前没有充足的数据能明确恢复给药的风险。

11. 腹泻：氟尿嘧啶可引起严重腹泻。对于出现3级或4级腹泻的患者应暂停给药，待症状消退或强度降至1级后方可继续治疗，并在后续治疗时需要降低剂量。必要时给予补液，补充电解质或止泻治疗。

12.掌跖感觉丧失性红斑(手足综合征)：氟尿嘧啶可引起掌跖感觉丧失性红斑，也被称为手足综合征（HFS）。HFS的症状包括刺痛感，疼痛，肿胀和有压痛和脱屑的红斑。相比于氟尿嘧啶以推注方式给药，连续滴注给药时HFS更常发生，并且据报道，在之前接受过化疗的患者中更常发生HFS。通常在氟尿嘧啶给药8到9周后观察到HFS，但可能更早发生。应建立HFS症状缓解的支持性措施。对于出现2级或3级HFS症状的患者应暂停给药；当HFS完全消退或严重程度降至1级时，再降低剂量恢复给药。

13.骨髓抑制：氟尿嘧啶可能引起严重致命的骨髓抑制，症状包括中性粒细胞减少，血小板减少和贫血。通常在氟尿嘧啶给药后9至14天观察到中性粒细胞计数的最低点。在给患者实施氟尿嘧啶的每个治疗周期之前，应提前获得全血细胞计数，如果按照每周或类似的时间表给药，则根据需要每周监测一次。如果发现骨髓抑制应暂停给药直至4级骨髓抑制消退，当骨髓抑制已经消退或改善至1级时，降低剂量恢复给药。

14.粘膜炎：氟尿嘧啶可发生粘膜炎，口腔炎或食管炎，这些可能导致粘膜脱落或溃疡。据报道，与连续静脉滴注给药方式相比，静脉推注给药的黏膜炎发生率更高。对于3级或4级粘膜炎患者应暂停给药，一旦粘膜炎消退或者改善至1级，则降低剂量恢复给药。

15.与华法林联用致使INR升高的风险增加：已有报告显示在联合使用华法林和氟尿嘧啶期间，凝血参数有临床意义的显著升高。密切监测接受香豆素类抗凝剂（如华法林）联用患者的INR值或凝血酶原时间，以便相应地调整抗凝血剂量【见药物相互作用（1）】。

16.胚胎-胚仔毒性：根据其作用机制，氟尿嘧啶在孕妇中使用可致胎儿损害。以低于人类推荐剂量12mg/kg的给药剂量进行动物实验时，氟尿嘧啶有致畸胎性。如果在怀孕期间使用该药，或如果患者在服用该药期间怀孕，均应告知患者该药对胎儿的潜在危害。告知具有生殖能力的女性和具有生殖能力女性伴侣的男性在氟尿嘧啶治疗期间和停药后的3个月内使用有效避孕措施【见孕妇及哺乳期妇女用药，药理毒理】。

17.对潜在生育人群的影响

避孕

女性：根据其作用机制，氟尿嘧啶在孕妇中给药时会引起胎儿损害。建议具有生殖潜力的女性在接受氟尿嘧啶治疗期间以及停止治疗后的3 个月内使用有效避孕措施。

男性：氟尿嘧啶可能会损害精子。建议男性如果具有生殖潜力的女性伴侣，在接受氟尿嘧啶治疗期间以及停止治疗后的3个月内使用有效避孕措施

致不孕不育

女性：基于动物实验数据，应告知具有生殖潜力的女性，在接受氟尿嘧啶时可能会损害生育能力【见药理毒理】。

男性：基于动物实验数据，应告知具有生殖潜力的男性，在接受氟尿嘧啶时可能会损害生育能力【见药理毒理】。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

氟尿嘧啶严格禁止孕妇或哺乳期妇女使用。

1.孕妇（孕妇安全分类D）

风险概述：目前还没有对孕妇中氟尿嘧啶的给药进行充分和良好控制的研究。根据作用机制，孕妇服用氟尿嘧啶时会导致胎儿损害。在选定胚胎器官形成期的大鼠和小鼠中使用氟尿嘧啶，暴露剂量低于人推荐剂量12mg/kg，导致胚胎死亡和致畸胎性。畸形包括腭裂和骨骼异常。在母猴中使用氟尿嘧啶，暴露剂量高于人推荐剂量12mg/kg，导致流产。

动物数据：对胚胎器官形成期的小鼠腹腔内注射给药4天，剂量为10mg/kg或以上，大约为人推荐剂量12mg/kg的0.06倍（以mg/m^2计），可见致畸作用，包括腭裂，骨骼异常及爪、尾变形。对仓鼠肌肉注射给药，暴露剂量低于常规临床治疗方案中推荐剂量，观察到类似的结果。在大鼠胚胎器官形成期，以大于15mg/kg剂量腹腔内注射给药1天，约为人推荐剂量12mg/kg的0.2倍（以mg/m^2计），导致生长延迟以及包括小眼和无眼的畸形。已有报告显示，在猴子器官形成期，以约等于人推荐剂量12mg/kg（以mg/m^2计）给药，会导致流产，而当剂量降低50%时，发现胎吸收和胎儿体重下降。故在妇女妊娠期禁用本药。

2.哺乳期妇女

目前尚不清楚氟尿嘧啶或其代谢产物是否会存在于人乳中。由于本品潜在的致突、致畸及致癌性和可能在婴儿中出现的毒副反应，因此在应用本品期间不允许哺乳。

【儿童用药】

儿童患者的安全性和有效性尚未确定。

【老年用药】

老年患者慎用氟尿嘧啶，年龄在70岁以上及女性患者，曾报告以氟尿嘧啶为基础的化疗有个别的严重毒性危险因素。密切监测和保护脏器功能是必要的。

【药物相互作用】

1.抗凝血剂和CYP2C9底物：已有报告服用氟尿嘧啶并同时联用华法林的患者中凝血时间会增加。虽然目前没有药代动力学数据能评估氟尿嘧啶给药对华法林药代动力学的影响，但是给予氟尿嘧啶前药卡培他滨后伴有华法林血药浓度的升高导致凝血时间升高。因此，该相互作用可能是由于氟尿嘧啶或其代谢物对细胞色素P450 2C9的抑制。

2.各种嘌呤、嘧啶和抗代谢物在体外试验系统中显示出对氟尿嘧啶的生化调节作用。嘌呤包括肌苷、鸟苷、鸟苷-5’-磷酸和脱氧肌苷。嘧啶包括胸腺嘧啶、尿苷和胞苷。抗代谢物包括甲氨蝶呤、他莫西芬、干扰素、磷脂酰-L-天冬氨酸（PALA）、别嘌呤醇、羟基脲、双嘧啶氨醇和甲酰四氢叶酸（叶酸）。协同细胞毒性作用，如氟尿嘧啶与甲酰四氢叶酸联用，可以提高治疗效果，特别是在结肠癌中。然而，这种用药组合可能增加氟尿嘧啶临床毒性（胃肠道副作用）。其他药物包括甲硝唑和西咪替丁。静脉滴注氟尿嘧啶前使用西咪替丁预处理，可使氟尿嘧啶药时曲线（AUC）下的面积增加27%。机体总体清除率降低28%。这可能导致血浆中氟尿嘧啶浓度升高。

因此，在临床上，与甲氨蝶呤合用，应先给甲氨蝶呤4～6小时后再给予氟尿嘧啶，否则会减效。别嘌呤醇可以减低氟尿嘧啶所引起的骨髓抑制。先给予四氢叶酸，再用氟尿嘧啶可增加其疗效。

3.抗病毒索拉夫定与氟尿嘧啶前药之间的临床相互作用显著，由索拉夫定或相关化学类似物抑制二氢嘧啶脱氢酶导致。氟尿嘧啶与可能影响二氢嘧啶脱氢酶活性的药物联用时应谨慎。

4.氟尿嘧啶和左旋咪唑联合治疗与炎症性多灶性白质脑病（MILE）发生有关。症状包括记忆丧失、精神错乱、感觉异常、嗜睡、肌肉无力、言语障碍、昏迷和癫痫。脑脊液显示轻度的细胞数增多，计算机断层扫描和磁共振扫描显示白质病变，提示脱髓鞘。如果出现这种症状，应立即停止治疗。停止使用氟尿嘧啶和左旋咪唑并给予皮质类固醇，这种情况是部分可逆的。NH&MRC的《临床实践指南:结直肠癌的预防、早期发现和治疗》不再推荐使用左旋咪唑和氟尿嘧啶。这种联合疗法已被氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸所取代。

5.苯妥英与卡培他滨或其代谢物氟尿嘧啶同时使用时，血浆中苯妥英浓度升高。苯妥英与卡培他滨的正式相互作用研究尚未开展，但其相互作用机制被认为是卡培他滨对CYP2C9同工酶系统的抑制作用。血清苯妥英水平持续高于最佳范围可能引起脑病，或精神错乱(谵妄精神病)，或罕见不可逆的小脑功能障碍。因此，卡培他滨或氟尿嘧啶联用苯妥英的患者应定期监测血浆中苯妥英水平升高情况。

6.接受氟尿嘧啶治疗的患者应避免接种活疫苗，因为可能导致严重或致命的感染。应避免与最近接受脊髓灰质炎病毒疫苗治疗的人接触。

7.缓解期白血病患者应在上次化疗结束后3个月后才可接种减毒疫苗。此外，与患者直接接触者特别是患者家属，必须推迟脊髓灰质炎病毒的疫苗的口服免疫接种。

8.替加氟/吉美嘧啶/奥替拉西钾联合用药：在停止给予替加氟/吉美嘧啶/奥替拉西钾期间或之后至少7天内不要给予氟尿嘧啶，因为可能会出现严重的血液病，腹泻，胃肠道疾病，如口腔炎等症状。吉美嘧啶会抑制氟尿嘧啶的分解代谢，导致血液氟尿嘧啶浓度显着增加。

【药物过量】在氟尿嘧啶静脉滴注给药结束后的96小时内，应给予三乙酸尿苷来控制氟尿嘧啶药物过量。

【药理毒理】

药理作用

氟尿嘧啶是一种核苷代谢抑制剂，可干扰脱氧核糖核酸（DNA）的合成，较低程度抑制核糖核酸（RNA）形成，从而影响快速生长的细胞并导致细胞凋亡。氟尿嘧啶可转化为三种主要活性代谢物：5-氟-2’-脱氧尿苷-5’-磷酸（FdUMP）、5-氟尿苷-5’-三磷酸（FUTP）和5-氟-2’-脱氧尿苷-5’-三磷酸（FdUTP）。这些代谢物具有几种作用，包括通过FdUMP抑制胸苷酸合成酶，并且以FUTP的形式掺入到RNA分子中以及以FdUTP的形式掺入到DNA分子中。

毒理研究

遗传毒性：氟尿嘧啶Ames试验、仓鼠成纤维细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验的结果为阳性。

生殖毒性：雄性大鼠腹腔注射氟尿嘧啶，剂量水平大于或等于人用剂量12mg/kg的1.7倍时，可诱导精原细胞染色体畸变，抑制精原细胞分化，导致暂时性不育。雌性大鼠在卵子发生的排卵前期腹腔注射氟尿嘧啶，剂量水平大于或等于人用剂量12mg/kg的0.33倍时，导致可生育交配的发生率降低、植入前丢失增加和胚胎毒性。

小鼠于器官发生期连续4天腹腔注射氟尿嘧啶大于或等于10mg/kg（按体表面积计，约为人用剂量12mg/kg的0.06倍），可见致畸作用，包括腭裂、骨骼缺陷、附肢畸形（爪、尾）。仓鼠肌肉注射低于常规临床用量的氟尿嘧啶，可观察到相似的结果。大鼠于器官发生期单次腹腔注射氟尿嘧啶大于15mg/kg（按体表面积计，约为人用剂量12mg/kg的0.2倍），可见生长延迟及小眼或无眼畸形。猴于器官发生期给予约等于人用剂量12mg/kg（按体表面积计算）的氟尿嘧啶，可导致流产，剂量降低50%时，可见吸收胎和胎仔体重降低。

致癌性：尚未进行氟尿嘧啶致癌性研究。

【药代动力学】

分布：静脉推注后，氟尿嘧啶分布在全身，包括肠粘膜，骨髓，肝脏，脑脊液和脑组织。

消除：静脉推注后，5～20%的氟尿嘧啶在给药6小时内经尿液以原型药排出体外。给药剂量的剩余百分比主要经肝脏代谢。氟尿嘧啶的代谢物（例如尿素和α-氟-β-丙氨酸）在尿液中经过3至4小时排泄掉。

单独用药的情况下，静脉推注后，随着剂量增加，氟尿嘧啶的半衰期从8分钟增加至20分钟。大剂量用药能透过血脑屏障，静脉滴注半小时后到达脑脊液中，可维持3小时。$t_{1/2\alpha}$为10～20分钟，$t_{1/2\beta}$为20小时。

【贮藏】

遮光，密闭，不超过25℃保存。不得冷冻或冷藏。
使用前需保存在原外包装内。

【包装】

中硼硅玻璃模制注射剂瓶+注射液用覆乙烯四氟乙烯共聚物膜溴化丁基橡胶塞包装；
5瓶/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH05532023

【批准文号】10ml:0.5g 国药准字H20233518；
10ml:0.25g 国药准字H20233517

【上市许可持有人】

名称：四川汇宇制药股份有限公司
注册地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢

【生产企业】

企业名称：四川汇宇制药股份有限公司
生产地址：四川省内江市市中区汉阳路333号3幢
邮政编码：641000
电话号码：028-86021875；0832-8808022(药物警戒)
传真号码：0832-8808111
网　　址：http://www.huiyupharma.com

Artwork Panel	Artwork Ref:Fluorouracil	Barcode:	Artwork Code:
	Version No:00	Date:04/23-2023	PMS1 K100 Colour References: PMS2 C100 M40 Y0 K0 PMS3 C80 M0 Y0 K0
Product:Fluorouracil Injection	Pack Type:PIL	Substrate Weight:60gsm	如果非汇宇场地包装 说明书印刷时需要确认是否折叠
Client:Sichuan Huiyu Pharmaceutical Ltd	Dimensions:240×480mm	Fornts: -GBK,	HUIYU by Design