

## 芙琳亞®注射液 10 毫克/毫升

### Folina® Injection 10mg/ml

#### 【成分】

Folina® Injection (Leucovorin) 外觀為澄清黃色液體，每毫升含有 Leucovorin calcium anhydride 10.8mg，相當於 10mg Leucovorin。

#### 【賦形劑】

Sodium Chloride、Sodium Hydroxide、Hydrochloric acid、Carbon Dioxide、Water for injection。

#### 【作用】(依文獻記載)

Leucovorin (folinic acid) 係 tetrahydrofolic acid 的衍生物，Tetrahydrofolic acid 是 folic acid 的還原態，也是 folic acid 代謝的中間產物。Tetrahydrofolic acid 是合成細胞核酸的必要輔酶。

由於 Leucovorin 隨時可轉成其他的 tetrahydrofolic acid 衍生物，因此 Leucovorin 是葉酸拮抗劑(如 methotrexate, pyrimetham trimethoprim)所引起的血液及網狀內皮組織毒性的強效解毒劑。

Leucovorin calcium 可緩解在葉酸拮抗劑細胞毒性藥物治療過程中，因葉酸缺乏所引起的毒性反應。此過程一般稱作 Leucovorin rescue。

Leucovorin calcium 被證實能有效的改善因葉酸缺乏引起的巨母紅血球貧血。

Leucovorin calcium 可立即通過腦血管屏障且主要貯藏在肝臟。

#### 【藥效學】(依文獻記載)

Leucovorin 係核酸 purines 及 pyrimidines 生合成時 1-C 轉移作用時的輔助因子。

Leucovorin 是 tetrahydrofolic acid 5-甲醯基衍生物之同質異構物。混合物中具有生物活性的成分是 L-isomer(亞葉酸)，也就是所謂的 folinic acid。

由於 Leucovorin 不像葉酸般須被 dihydrofolate reductase 還原，因此 Leucovorin 不會受 folic acid 拮抗劑(dihydrofolate reductase inhibitors)阻斷該酵素的影響。這允許 purine 及 pyrimidine 的合成。且最終 DNA、RNA 及蛋白質合成都可發生。缺乏 folic acid 的病人，其不完全 DNA 的合成會造成巨母紅血球的形成及巨母紅血球貧血。Leucovorin 對因葉酸缺乏所引起的貧血，具有矯正效果。

在某些癌症病例中，由於細胞膜輸送機轉的差異，Leucovorin 被認為較之腫瘤細胞，它更易進入並"解救"正常細胞免於 folic acid 拮抗劑引起的毒素效應，這個觀念是運用"Leucovorin rescue"於高劑量的 methotrexate 療法的基本概念。

在適當時刻給予 Leucovorin 能解救骨髓及胃腸細胞免於 Methotrexate 的侵害，不過，對於已存在的 Methotrexate 腎毒性則無明顯效果。

#### 【藥物動力學】(依文獻記載)

在體內，Leucovorin calcium 會被快速且廣泛地轉換成其他 tetrahydrofolic acid 衍生物，包括 5-methyl tetrahydrofolate，它是葉酸在體內主要的運送及貯存形態。

#### 吸引與分布：

口服後，Leucovorin 被快速地吸收並且進入還原態葉酸在體內的貯存部位。藥效會在 10-20 分鐘內產生，平均最高血漿 folate 濃度則在約 1.72 小時出現。

肌肉注射後，藥效在 10-20 分鐘內產生。

靜脈注射後，平均要 10 分鐘才能達到最高濃度。5 分鐘內即可產生藥效。注射劑與錠劑的生體可用率相等。

口服 Leucovorin 在劑量超過 25mg 時會達飽和。Leucovorin 的生體可用率在 25mg 是 97%，在 50mg 是 75%，在 100mg 是 37%。

Tetrahydrofolic acid 和它的衍生物分佈於全身組織；肝臟貯存有全身一半的 folate。Tetrahydrofolic acid 及其衍生物可以中等數量穿越腦血管屏障。

#### 代謝：

Leucovorin 經由肝臟代謝後，主要被代謝成 5-methyl tetrahydrofolate(活性態)，口服過後，葉酸即穩固的(大於 90%)且快速的(30 分鐘內)進行新陳代謝。以注射方式投予，則新陳代謝不如前者來得廣泛(靜脈注射後代謝約 66%，肌肉注射後代謝約 72%)。

#### 半衰期：

肌肉注射、靜脈注射及口服後的血清還原葉酸之半衰期為 6.2 小時。無論何種途徑，作用的時間為 3-6 小時。

#### 排泄：

葉酸主要藉由尿液以代謝態排出(服藥量的 80-90%)，糞便排出約 5-8%。

#### 【適應症】

葉酸拮抗劑(如 Methotrexate) 過量之解毒劑。

#### 【禁忌】(依文獻記載)

Leucovorin Calcium 不得使用於患有惡性貧血及其他巨母紅血球貧血所引起次發性 B12 缺乏的患者，其部份血液功能會衰退，然而研究證實神經功能仍不受影響。

#### 【警語】(依文獻記載)

如不小心服過量的葉酸拮抗劑，要儘快服下 Leucovorin。服用葉酸拮抗劑(如 methotrexate)和 Leucovorin 的間隔時間拉長，Leucovorin 能夠中和血液中毒的效力會降低。

當 Leucovorin Calcium 被用於緩解 Methotrexate 作用時，在腎功能不全，肋膜滲水及腹膜滲水的情況，因其會影響 Methotrexate 的代謝，所以應謹慎使用。

病人應在有高劑量使用 Methotrexate 治療經驗的醫師監督下使用 Leucovorin 來緩解 Methotrexate 所產生的毒性反應。

在以 Leucovorin 做治療時，為了決定適當的劑量和治療時間，須偵測血液中 Methotrexate 的濃度。

Methotrexate 排泄時間延長，可能是因別處的液體累積(即腹水、胸肋膜滲出液)，腎功能不足或不當的水化之故。

在如此情形下，必須服高劑量 Leucovorin 或延長其治療期。其劑量須高於口服建議量，須以靜脈注射給予。

如果 Methotrexate 以推管注入做為局部治療，且 Leucovorin 也同時服用時，tetrahydrofolate 會快速擴散至腦脊髓液中，而使 Methotrexate 抑制腫瘤的作用失效。

Leucovorin 會增加 5-fluorouracil 的毒性。因此兩藥物併用時，5-fluorouracil 之使用劑量應比一般劑量低。

當病人開始或持續產生任何嚴重的胃腸道毒性反應時，不建議使用 Leucovorin/ 5-fluorouracil 治療，直到症狀完全解除。

Leucovorin Calcium 不建議使用於惡性貧血及其他巨母紅血球貧血所引起次發性維生素 B12 缺乏的患者，可能會減弱其血液學功能，但研究證實神經功能將不受影響。

腹瀉病人須嚴密監控直至其腹瀉停止，曾有臨床快速惡化而導致死亡。年老及/或衰弱患者，曾有報告指出有較大、較嚴重胃腸中毒危險性。

痙攣及/或昏厥現象曾發生在給予 Leucovorin 之癌症病人身上，經常是給予 fluropyrimidine，及大多數擴散至 CNS 系統或其他易於罹病的因素的身上發生，然而，偶發的關係並未建立。

#### 【特殊族群】(依文獻記載)

##### 用於孕婦：

尚無 Leucovorin 的動物生殖研究，Leucovorin 是否對懷孕婦女有致命傷害或影響生殖能力尚不得而知，因此，只有當懷孕婦

女明確必要服用葉酸時，才可服用。

將分娩的孕婦於懷孕期結束前，不應開始使用 Leucovorin 治療。如果在服藥過程中懷孕，應充分告知此藥對胎兒可能發生的嚴重危險。

#### 用於哺乳：

此藥是否分泌於母乳中尚無法確定，由於許多藥品分泌於母乳中，當餵母乳的母親使用 Leucovorin 時，應特別小心。

#### 孩童服用時：

Leucovorin 因會中和巴比妥鹽類，hydantoin 抗痙攣劑以及 pyrimidone 的作用，而增加易感性兒童發作的頻率。(見藥品【相互作用】)

Leucovorin 凍晶注射劑，若以 benzyl alcohol 稀釋時，則不應授予未成熟或新生嬰兒。

#### 老人服用時：

並無老年病患服用 Leucovorin 的報告供參考。然而，老年患者多有因年老而腎功能衰退的現象，因此 Leucovorin 的劑量須做調整。

#### 腎功能損害的病患使用時：

當 Methotrexate 的排泄不足則會導致累積而增加 Methotrexate 毒性的危險；即使少量 Methotrexate 也可能導致嚴重的骨髓抑制和黏膜炎。因此必須增加 Leucovorin 劑量或延長治療的時間時，也須小心偵測 Methotrexate 的濃度。

#### 【不良反應】(依文獻記載)

過敏性作用，包括類過敏性反應和蕁麻疹，都曾被報告發生於口服和注射 Leucovorin 的患者身上。

曾有報告指出，在動脈內注射 Methotrexate 的病患，有血小板增多症。

#### 【注意事項】(依文獻記載)

以葉酸拮抗劑做化學療法後，如果患者會嘔吐且無法吸收 Leucovorin，應以注射方式給予 Leucovorin 而非口服。

如發生惡性貧血，血液功能會消退，然而神經功能仍繼續。Leucovorin 對其它已證實的 Methotrexate 毒性並無影響，例如因藥物沈澱在腎中而形成的腎毒性。

當 Leucovorin 與高劑量 Methotrexate 合用時，須由對癌症化學療法有經驗的醫師及在可監測血液中 Methotrexate 設備的中心使用。Leucovorin 通常對於中和嚴重 Methotrexate 毒性有效用，但是 Methotrexate 毒性仍可能發生，尤其當 Methotrexate 半衰期增加時(如腎功能不全)。(見【警語】)因此，持續使用 Leucovorin 直至 Methotrexate 血液中濃度降至無毒性濃度是非常重要的。

當有下列醫學問題存在時，應小心使用 Leucovorin 治療高劑量 Methotrexate 留下的副作用：酸性尿(尿液 pH 值小於 7)、腹水、脫水、胃腸阻塞、胸膜或腹膜滲出液。

#### 接受高劑量 Methotrexate 病人的監控：

在正式開始以 Leucovorin 治療高劑量 Methotrexate 之前，或血液肌酸酐濃度增加 50% 或更多時，應事先測量肌酸酐廓清力。應於使用高劑量 Methotrexate 後的每 12-24 小時，監測血液中 Methotrexate 的濃度，以決定以 Leucovorin 治療的劑量和期間，一般來說，監測應一直進行至濃度低於  $5 \times 10^{-8}M$  為止。為了監測腎功能被損害的程度和預測 Methotrexate 中毒狀況，應於服用每劑 Methotrexate 之前，及服用後的每 24 小時，測量血液肌酸酐濃度，直至血漿或血液 Methotrexate 濃度低於  $5 \times 10^{-8}M$ 。

在服用每劑高劑量 Methotrexate 和服用後每 6 小時，應測量尿液 pH 值，直到血漿或血液 Methotrexate 濃度低於  $5 \times 10^{-8}M$ 。為了將尿中 Methotrexate 或代謝物等沈澱而發生的腎病危險性降至最低，pH 值應保持高於 7.0。

#### 【相互作用】(依文獻記載)

Leucovorin / Phenobarbital / Phenytoin / Pyrimidone :

大劑量的 Leucovorin 會抵銷這些藥物抗痙攣的作用，而且增加易感染孩童再發作的頻率。

Leucovorin / Fluorouracil :

同時服用 Leucovorin 會增加 fluorouracil 的毒性效用。必須調整劑量(詳【警語】)

Leucovorin / 脊髓內注射 Methotrexate :

初步的動物和人類研究顯示全身性授予少量的 Leucovorin 會以 5-methyl tetrahydrofolate 的形式進入腦脊髓液中，所以脊髓內注射較一般血管內注射 Methotrexate 所測得的血中濃度低 1-3 倍。然而，在高劑量的 Leucovorin 下會降低血管內授予 Methotrexate 的效力。

#### 【用法用量】本藥限由醫師使用 (依文獻記載)

Leucovorin Calcium 10mg/ml 注射液不含有抗菌防腐劑，只可單次使用。

在注射藥品調配使用前應先注意藥品是否有懸浮物及變色的情形產生。

#### 高劑量 Methotrexate 治療後使用 Leucovorin 解救法：

建議的葉酸治療是基於以 12-15 mg/m<sup>2</sup> 劑量的 Methotrexate 靜脈注射 4 小時以上的情況投與。注射 Methotrexate 24 小時後，Leucovorin 治療以每劑 15mg(約 10mg/m<sup>2</sup>)的量每 6 小時授予，共 10 劑。

如有胃腸中毒、噁心、嘔吐現象，應以注射方式使用 Leucovorin。

血液肌酸酐和胺基甲基葉酸濃度應至少每天測量一次。服用 Leucovorin 水化作用和尿液鹼性化(pH 值 7.0 或更高)應持續直到 Methotrexate 濃度低於  $5 \times 10^{-8}M$ (0.05 micromolar)。

依下列準則，調整本品劑量，或拉長本品治療時間：

#### 葉酸劑量和服用準則

臨床現象	實驗發現	本品劑量和期間
正常 Methotrexate 排泄	授予 24 小時後，血液 Methotrexate 濃度約 10 micromolar，48 小時約 1 micromolar，72 小時低於 0.2 micromolar。	每 6 小時口服，肌肉或靜脈注射 15mg，持續投與 60 小時(在 Methotrexate 開始輸注的 24 小時後可給予 10 個劑量的 Leucovorin)。
延遲性的 Methotrexate 排泄	投與 Methotrexate 72 小時，其血中濃度大於 0.2 micromolar；或投與 Methotrexate 96 小時，血中濃度大於 0.05 micromolar。	口服，肌肉或靜脈注射每 6 小時持續 15mg，直至 Methotrexate 濃度低於 0.05 micromolar。
早期性 Methotrexate 排泄延遲和/或 急性腎傷害	血液 Methotrexate 濃度在授予 24 小時後，約有 50 micromolar 或更多，48 小時約有 5 micromolar 或更多；或給藥 Methotrexate 24 小時後，血液肌酸酐增加 100% 或更多(例如，從 0.5mg/dl 增加至 1mg/dl 或更多)。	每 3 小時靜脈注射 150mg，直至 Methotrexate 程度低於 micromolar，然後每 3 小時靜脈注射 15mg，直至 Methotrexate 濃度低於 0.05 micromolar。

有早期性 Methotrexate 排泄延遲的病患，容易發展成可逆性腎衰竭。

除適當的本品治療，這些患者須持續水化作用和尿液鹼性化，並密切監測液體和電解質狀況，直至血液 Methotrexate 濃度低於 0.05 micromolar 且腎功能恢復正常。

有些患者服用 Methotrexate 後，會有 Methotrexate 排泄或腎功能異常等明顯現象，但比上列表中描述的症狀要輕。這些異常可能但不一定有顯著的臨床中毒現象。如果有顯著中毒跡象，本品治療應延長另外的 24 小時療程(總共 84 小時 14 劑)。當有實驗數據異常或臨床中毒現象，應將病患服用其他藥物而和 Methotrexate 交互影響的可能列入考慮(例如：會干擾 Methotrexate 排泄或與血漿蛋白結合的藥物)。

**Methotrexate 排泄不良或不小心中服用過量：**

以本品解救應於不小心服用過量的 Methotrexate 後儘快開始，且如有延遲排泄現象時，應於 24 小時內就開始(詳【警語】)。應每 6 小時口服，肌肉或靜脈注射 10mg/m<sup>2</sup>，直至血液 Methotrexate 濃度低於 10<sup>-8</sup>M。如有胃腸中毒、噁心或嘔吐，應注射給藥。

血液肌酸酐和 Methotrexate 濃度應每 24 小時監測一次。如果在 24 小時後的血液肌酸酐濃度比原先濃度增加 50%或在投予 Methotrexate 後的 24 小時濃度大於 5 X 10<sup>-6</sup>M；或其 48 小時的濃度大於 9 X 10<sup>-7</sup>M 時，應調高 Leucovorin 劑量至每 3 小時靜脈注射 100mg/m<sup>2</sup>，至 Methotrexate 測得血中濃度低於 10<sup>-8</sup>M。

水化作用(3L/day)和以 NaHCO<sub>3</sub> 鹼化尿液應同時運用。碳酸氫鹽的劑量應調整至維持尿液 pH 值在 7.0 或更高。

 **因葉酸不足而產生的巨母紅血球貧血：**

每日應注射投予最高 1mg，並無證據證實每日劑量大於 1mg 會有較好的效果；而且，當劑量大於 1mg 時，尿液中損失的 folate 約成比率增加。

 **重度的大腸直腸癌：**

在以慢速靜脈注射 370mg/m<sup>2</sup> 的 fluorouracil 之前，應立即先以慢速靜脈注射本品 200mg/m<sup>2</sup> 劑量，連續注射五天。若病患已從之前療程的中毒現象中完全恢復正常，則此五天的療程可以每四星期(28 天)重覆一次。

在接下來的療程中，fluorouracil 的劑量應按病患在先前療程中的耐受性做調整。對於在先前的療程中曾有中等血液或胃腸中毒者，每日的 fluorouracil 應減少 20%。有嚴重中毒現象者，則應減少 30%。而對於先前療程中無中毒現象者，fluorouracil 劑量可增加 10%。本品劑量則無需做調整。

**【稀釋方法】**(依文獻記載)

Leucovorin calcium 10mg/ml 以下列注射溶液稀釋至 0.06mg/ml 及 1mg/ml，可穩定 24 小時：

\*Lactated Ringer's injection；

\*Ringer's injection；

\*Dextrose 10% in Water for injection；

\*Dextrose 5% in Water for injection；

\*Sodium Chloride 0.9% injection；

Leucovorin calcium 10mg/ml 以 Dextrose 10% in saline 稀釋至 1mg/ml，可穩定 24 小時。

使用過後剩餘部份應丟棄。

**【過量時】**(依文獻記載)

本品過量會使葉酸拮抗劑的化學療法失效。

**【特徵】**(依文獻記載)

本品與葉酸相似，它可溶解於水中，且可快速的從尿液排出。葉酸在人體發生急性和慢性中毒現象很少。成人每日攝食 400mg，連續五個月，或攝食 10mg，連續五年者，尚無副作用。

**【過量治療】**(依文獻記載)

並無特定的方法。

**【儲存】**

請置於 2~8°C 避光儲存，勿冷凍保存。

請置於兒童伸手不及之處。

**【包裝】**

5、10 毫升小瓶裝，100 支以下盒裝。

**【有效期限】**

請見藥品外包裝標示

**【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六堵廠

**【廠址】**

基隆市七堵區工建西路 5 號

**【服務電話】**

0800-086-288