

核准日期：2007 年 02 月 14 日
修改日期：2007 年 03 月 23 日
2008 年 06 月 30 日
2008 年 07 月 01 日
2008 年 07 月 29 日
2010 年 02 月 12 日
2010 年 05 月 27 日
2011 年 09 月 14 日

卡培他滨片说明书

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：卡培他滨片

商品名称：希罗达®

英文名称：Capecitabine Tablets

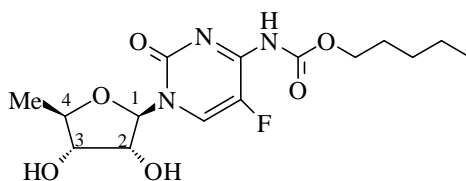
汉语拼音：Kapeitabin Pian

【成份】

本品主要成份为卡培他滨，

化学名称：5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]-胞（嘧啶核）苷

化学结构式：



分子式：C₁₅H₂₂FN₃O₆

分子量：359.35

【性状】

0.15g：双凸、长方形、浅桃色包衣片，除去包衣后显白色。一面有 XELODA 字样，另一面有 150 字样；

0.5g：双凸、长方形、桃色包衣片，除去包衣后显白色。一面有 XELODA 字样，另一面有 500 字样。

【适应症】

结肠癌辅助化疗：卡培他滨适用于 Dukes' C 期、原发性肿瘤根治术后、适于接受氟嘧啶类药

物单独治疗的结肠癌患者的单药辅助治疗。其治疗的无病生存期（DFS）不亚于 5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸联合方案(5-FU/LV)。卡培他滨单药或与其他药物联合化疗均不能延长总生存期（OS），但已有试验数据表明在联合化疗方案中卡培他滨可较 5-FU/LV 改善无病生存期。医师在开具处方使用卡培他滨单药对 Dukes' C 期结肠癌进行辅助治疗时，可参考以上研究结果。用于支持该适应症的数据来自国外临床研究（见[临床试验]部分内容）。

结直肠癌: 当转移性结直肠癌患者首选单用氟嘧啶类药物进行治疗时，卡培他滨可用作一线化疗。卡培他滨与其他药物联合化疗时，生存期优于 5-FU/LV 单药化疗。目前尚无证据证实卡培他滨单药化疗的生存期优势。有关卡培他滨在联合化疗中取代 5-FU/LV 的安全性以及生存期优势还需进一步研究。

乳腺癌联合化疗: 卡培他滨可与多西他赛联合用于治疗含蒽环类药物方案化疗失败的转移性乳腺癌。

乳腺癌单药化疗: 卡培他滨亦可单独用于治疗对紫杉醇及含蒽环类药物化疗方案均耐药或对紫杉醇耐药和不能再使用蒽环类药物（例如已经接受了累积剂量 400 mg/m² 阿霉素或阿霉素同类物）的转移性乳腺癌患者。耐药的定义为治疗期间疾病继续进展（有或无初始缓解），或完成含有蒽环类药物的辅助化疗后 6 个月内复发。

胃癌: 卡培他滨适用于不能手术的晚期或者转移性胃癌的一线治疗。

【规格】

(1) 0.15g; (2) 0.5g

【用法用量】

卡培他滨的推荐剂量为 1250mg/m²，每日 2 次口服（早晚各 1 次；等于每日总剂量 2500mg/m²），治疗 2 周后停药 1 周，3 周为一个疗程。卡培他滨片剂应在餐后 30 分钟内用水吞服。在与多西他赛联合使用时，卡培他滨的推荐剂量为 1250 mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周，与之联用的多西他赛推荐剂量为 75 mg/m²，每 3 周 1 次，静脉滴注 1 小时。根据多西他赛的说明书，在对接受卡培他滨和多西他赛联合化疗的患者使用多西他赛前，应常规应用一些化疗辅助药物。

表 1 列出了按体表面积计算的卡培他滨每日总剂量和每个剂量需要服用的药片数量。

当用于 Dukes' C 期结肠癌患者的辅助治疗时，推荐治疗时间为 6 个月，即卡培他滨 1250mg/m²，每日 2 次口服，治疗 2 周后停药 1 周，以 3 周为一个疗程，共计 8 个疗程（24 周）。

表 1. 根据体表面积计算的卡培他滨剂量

1250mg/m ² 每日 2 次口服		需要服用的药片数量（早晨和晚上）	
体表面积（m ² ）	每日总剂量*（mg）	150mg	500mg
≤1.25	3000	0	3
1.26-1.37	3300	1	3
1.38-1.51	3600	2	3
1.52-1.65	4000	0	4
1.66-1.77	4300	1	4
1.78-1.91	4600	2	4
1.92-2.05	5000	0	5
2.06-2.17	5300	1	5

≥2.18	5600	2	5
-------	------	---	---

*每日总剂量分为2次口服，早晚剂量相等

剂量调整指南:

在使用中卡培他滨用药剂量可能需要调整，以达到适应患者个体化的需求。使用中应密切监测不良反应，并根据需要调整剂量以使患者能够耐受治疗（参见【临床试验】部分内容）。卡培他滨所致的不良反应可通过对症治疗、停药和调整剂量等方式处理。药物一经减量，以后便不应再增加剂量。

当苯妥英和香豆素衍生物类抗凝剂类药物与卡培他滨合用时，可能需要减量（见【药物相互作用】：*抗凝剂*）。

发生不良反应时，卡培他滨的剂量调整方案可参照下表进行处理（见表2和表3）。

表 2. 卡培他滨联合多西他赛化疗时剂量调整方案

NCIC 毒性分级*	2 度	3 度	4 度
首次出现	<p>在卡培他滨治疗的 14 天内发生时：</p> <p>暂停卡培他滨治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级，在该疗程内按卡培他滨原剂量继续治疗，疗程中漏服的卡培他滨剂量不再补充。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p> <p>若 2 级不良反应持续到应进行下一次卡培他滨/多西他赛疗程时：</p> <p>延迟治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级，然后以原剂量的卡培他滨和多西他赛继续治疗。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p>	<p>在卡培他滨治疗的 14 天内发生时：</p> <p>暂停卡培他滨治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级，在该疗程内按卡培他滨原剂量的 75%继续治疗，疗程中漏服的卡培他滨剂量不再补充。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p> <p>若 3 级不良反应持续至应进行下一次卡培他滨/多西紫杉疗程时：</p> <p>延迟治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级。</p> <p>对在疗程中任何时候出现 3 级不良反应的患者，当不良反应缓解至 0-1 级时，以原卡培他滨剂量的 75%和多西他赛 55mg/m² 继续以后的疗程。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p>	<p>中止治疗，除非主管医师认为用卡培他滨原剂量的 50%继续治疗对患者最有利。</p>

<p>同一不良反应再次出现</p>	<p>在卡培他滨治疗的 14 天内发生时：</p> <p>暂停卡培他滨治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级，在该疗程内按卡培他滨原剂量的 75% 继续治疗，疗程中漏服的卡培他滨剂量不再补充。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p> <p>若 2 级不良反应持续到应进行下一次卡培他滨/多西他赛疗程时：</p> <p>延迟治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级。</p> <p>对在疗程中任何时候再次出现 2 级不良反应的患者，当不良反应缓解至 0-1 级时，以原卡培他滨剂量的 75% 和多西他赛 55mg/m² 继续以后的疗程。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p>	<p>在卡培他滨治疗的 14 天内发生时：</p> <p>暂停卡培他滨治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级，在该疗程内按卡培他滨原剂量的 50% 继续治疗，疗程中漏服的卡培他滨剂量不再补充。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p> <p>若 3 级不良反应持续到应进行下一次卡培他滨/多西他赛疗程时：</p> <p>延迟治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级。</p> <p>对在疗程中任何时候再次出现 3 级不良反应的患者，当不良反应缓解至 0-1 级时，以原卡培他滨剂量的 50% 继续以后的疗程，停止使用多西他赛。有条件时采用辅助措施预防不良反应。</p>	<p>中止治疗。</p>
<p>同一不良反应第三次出现</p>	<p>在卡培他滨治疗的 14 天内发生时：</p> <p>暂停卡培他滨治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级；在该疗程内按卡培他滨原剂量的 50% 继续治疗，疗程中漏服的卡培他滨剂量不再补充。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。</p> <p>若 2 级不良反应持续至应进行下一次卡培他滨/多西他赛疗程时：</p> <p>延迟治疗，直至不良反应缓解至 0-1 级。</p> <p>对在疗程中任何时候第 3 次出现 2 级不良反应的患者，当不良反应缓解至</p>	<p>中止治疗。</p>	

	0-1 级时，以原卡培他滨剂量的 50%继续以后的疗程，停止使用多西他赛。有条件时可采用辅助措施预防不良反应。		
同一不良反应第四次出现	中止治疗。		

*除手足综合征外，使用加拿大国家癌症研究所 (NCIC) 制定的常见毒性反应分级标准 (CTC) (见【注意事项】)。

卡培他滨用作单药化疗时的剂量调整见表 3。

表 3. 卡培他滨单药化疗时剂量调整方案

NCIC 不良反应分级*	治疗过程中	下一疗程剂量调整 (%起始剂量)
.1 级	维持原剂量	维持原剂量
.2 级		
-第一次出现	暂停用药，直至恢复到 0-1 级	100%
-第二次出现	暂停用药，直至恢复到 0-1 级	75%
-第三次出现	暂停用药，直至恢复到 0-1 级	50%
-第四次出现	永久中止治疗	
.3 级		
-第一次出现	暂停用药，直至恢复到 0-1 级	75%
-第二次出现	暂停用药，直至恢复到 0-1 级	50%
-第三次出现	永久中止治疗	
.4 级		
-第一次出现	永久中止治疗 或 若医师认为继续治疗对患者最有利，则暂停用药，直至缓解到 0-1 级后继续治疗。	50%

*除手足综合征外，使用加拿大国家癌症研究所制定的常见毒性反应分级标准 (见【注意事项】)。

发生 1 级不良反应时，不建议进行剂量调整。若出现 2 级或 3 级不良反应时，应暂停卡培他滨治疗。一旦不良反应消失或严重程度降为 1 级，可以用原剂量卡培他滨或按照上表调整的剂量重新开始治疗。若出现 4 级不良反应，应暂停治疗直至不良反应消失或严重程度降为 1 级后，再以原剂量的 50% 重新开始治疗。由于毒性反应而漏服的卡培他滨剂量不再补充或恢复；患者改为继续计划疗程。

特殊人群起始剂量的调整:

肝功能损害: 对由肝转移引起的轻到中度肝功能障碍患者不必调整起始剂量，但应对患者密

切监测。目前尚未对严重肝功能障碍患者进行研究。

肾功能损害: 对轻度肾功能损害患者（肌酐清除率=51-80ml/分[Cockcroft 和 Gault, 计算公式详见下文]）不建议调整卡培他滨的起始剂量。对中度肾功能损害患者（基线肌酐清除率=30-50ml/分），当用于单药化疗或与多西他赛联合化疗时，建议卡培他滨起始剂量减为标准剂量的 75%（从 1250mg/m²，每日 2 次减为 950mg/m² 一天 2 次）（见【药代动力学】：特殊人群）。患者出现 2 级到 4 级不良事件（见【注意事项】）后相应的剂量调整建议根据表 2 和表 3 的要求进行。对肾功能中度受损患者起始剂量的调整建议既可应用于卡培他滨单药治疗，也可应用于卡培他滨和多西他赛联合治疗。

Cockcroft 和 Gault 方程:

$$\text{男性肌酐清除率} = \frac{(140 - \text{年龄}[\text{岁}])(\text{体重}[\text{kg}])}{(72)(\text{血清肌酐}[\text{mg/dl}])}$$

$$\text{女性肌酐清除率} = 0.85 \times \text{男性肌酐清除率}$$

老年患者: 医生应该密切监测卡培他滨对老年患者的作用。目前尚无足够的数来提出剂量调整的建议。

与顺铂联合应用，卡培他滨的推荐剂量是 1000mg/m²，1 天 2 次，治疗 2 周后停药 1 周。顺铂剂量 80mg/m²，于每 3 周疗程的第 1 天，静脉滴注，2 小时滴完。首剂卡培他滨于第一天晚间服用，最后一剂于第 15 天早晨服用。

接受卡培他滨和顺铂联合治疗的患者，在给予顺铂前，需按照顺铂的产品说明书给予充分的水化和止吐治疗。

与顺铂联合，出现了主治医生考虑的并不严重或无生命危险的毒副作用，如：脱发、食欲改变、指甲变色等，可以继续按始剂量治疗，而不需减量或中断。如需要进一步关于顺铂的资料请查询顺铂说明书信息。

对于血液毒性剂量调整

如果疗程开始时，患者的绝对中性粒细胞计数（ANC）大于 1000 x 10⁶/l，血小板计数大于 100,000 x 10⁶/l，可以开始新的 3 周疗程。否则，治疗需要推迟直到血液指标恢复后。血液毒性剂量调整的详细指导见表 4。

表 4. 卡培他滨 (X)联合顺铂 (P) 在计划治疗期间根据血液毒性进行的剂量调整方案

中性粒细胞绝对值 ANC 计数 (x 10 ⁶ /l)		血小板计数 (x 10 ⁶ /l)	卡培他滨和顺铂在治疗重新开始时的剂量调整
≥ 1500	和	≥ 100,000	X: 100% 始剂量，无需延迟 P: 100% 始剂量，无需延迟
≥ 1000 且 < 1500	和	≥ 100,000	X: 75% 始剂量，无需延迟 P: 75% 始剂量，无需延迟
< 1000	和/或	< 100,000	X: 延迟直至 ANC ≥ 1000 和血小板 ≥ 100,000，然后当 ANC ≥ 1000 至 < 1500 时治疗量为始剂量的 75%，当 ANC ≥ 1500 时治疗量为始剂量的 100% P: 延迟直至 ANC ≥ 1000 和血小板 ≥ 100,000，然后当 ANC ≥ 1000 至 < 1500 时治疗量为原剂量的 75%，当 ANC ≥ 1500 时治疗量为始剂量的 100%

如果治疗期间进行的非计划评估发现剂量限制性毒性，必须中断这一疗程中卡培他滨的给药，在此后的疗程中卡培他滨和顺铂应减量，见表 5。

表 5. 卡培他滨 (X) 联合顺铂 (P) 治疗期间出现血液毒性时进行的剂量调整方案

剂量限制性毒性	卡培他滨与顺铂剂量调整
4 级中性粒细胞减少症超过 5 天	X: 75% 始剂量 P: 75% 始剂量
4 级血小板减少症	X: 50% 始剂量 P: 50% 始剂量
中性粒细胞减少性发热，中性粒细胞减少性败血症，中性粒细胞减少性感染	X: 中断治疗，除非医师认为血液毒性恢复至 0—1 级后，继续以 50% 始剂量治疗，对患者最有利 P: 中断治疗，除非医师认为血液毒性恢复至 0—1 级后，继续以 50% 始剂量治疗，对患者最有利

非血液毒性时的剂量调整：卡培他滨

卡培他滨剂量调整的建议适用于与卡培他滨有关的毒副作用而不是与顺铂或联合治疗有关的毒副作用。如：神经毒性或耳毒性并不需要减少卡培他滨剂量。如果发生 2、3 或 4 级非血液毒性反应，必须马上中断或停止卡培他滨治疗，见表 2（也可见第一节，注意事项）。卡培他滨治疗中断应被算作治疗时间的缺失，缺失的剂量不予补服。应该继续维持原定的治疗方案。如果治疗中计算的肌酐清除率小于 30ml/min，应停止卡培他滨治疗。表 6 总结了根据肌酐清除率进行的卡培他滨和顺铂剂量调整。

非血液毒性的剂量调整：顺铂

顺铂剂量调整的建议适用于与顺铂治疗有关的毒副作用而不是与卡培他滨或联合给药有关的毒副作用。顺铂剂量调整见顺铂说明书信息。

肾毒性：治疗前肌酐清除率应大于 60ml/min，同时应在每一疗程前根据 Cockcroft-Gault 公式计算出肌酐清除率。第 1 个疗程后，如果肌酐清除率 < 60ml/min，水化 24 小时后必须重新计算。

肾功能受损的患者，顺铂剂量的调整必须与顺铂说明书信息中的指导一致。

在应用卡培他滨和顺铂的临床研究中，顺铂剂量调整见表 6。

表 6. 顺铂和卡培他滨根据肌酐清除率进行的剂量调整方案

肌酐清除率	顺铂剂量	卡培他滨剂量
≥ 60 ml/min	全量	全量
41-59 ml/min	顺铂剂量 mg/m^2 的数值与肌酐清除率 ml/min 数值相同，如肌酐清除率为 45 ml/min，顺铂剂量为 $45 \text{ mg}/\text{m}^2$	全量
≤ 40 ml/min	永久停用顺铂	全量*
≤ 30 ml/min		永久停用卡培他滨

*如果肌酐清除低于 40ml/min，可以继续单用卡培他滨治疗，只要肌酐清除率 > 30 ml/min。

恶心或呕吐：对于 3、4 级恶心或呕吐，尽管已充分预防，后续疗程中顺铂应减量至 $60 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

耳毒性：有听力减退、新出现耳鸣或新的听力图高频听力显著丧失，应终止顺铂，但继续应用卡培他滨。

神经毒性：出现 2 级 NCI-CTC 神经毒性的患者应停用顺铂，但卡培他滨应继续应用。

【不良反应】

研究者认为，在卡培他滨针对不同适应症进行单药治疗（结肠癌辅助治疗，转移性结肠癌和转移性乳腺癌治疗）和进行联合化疗方案时都有可能发生不良反应。根据 7 项临床

试验集中分析所得出的最高发生率，将各种不良反应归入以下表格中的相应分类中。各频率分类中，不良反应按严重程度由重到轻排列。频率分为非常常见(≥ 1/10)、常见(≥ 5/100 - < 1/10)和不常见(≥ 1/1000 - < 1/100)。

希罗达单药治疗—关于希罗达单药治疗安全性的资料来自对结肠癌辅助治疗和转移性乳腺癌或转移性结直肠癌治疗患者的报告。安全性信息包括 1 项结肠癌辅助治疗 III 期试验(995 例患者接受希罗达治疗, 974 例患者接受 5-FU/LV 静脉输注治疗)、4 项女性乳腺癌 II 期试验(N=319)及 3 项(1 项 II 期试验, 2 项 III 期试验)男女结肠癌试验(N=630)的资料。希罗达单药治疗的安全性在结肠癌辅助治疗患者中与转移性乳腺癌或转移性结直肠癌治疗患者相似。不良反应的强度分级依据 NCIC CTC 分级系统的毒性分级。

表 7 卡培他滨单药治疗(1250 mg/m²/bid, 1-14 天, 每 3 周)时 ≥ 5% 患者报告不良反应的总结

身体系统 不良反应	非常常见 (≥ 10%)	常见 (≥5% - < 10%)
代谢及营养	厌食 (G3/4:1%)	脱水 (G3/4: 3%) 食欲低下(G3/4:<1%)
神经系统		感觉异常, 味觉障碍(G3/4:<1%), 头痛(G3/4:<1%), 头昏(除眩晕外) (G3/4:<1%)
眼		流泪增多 结膜炎 (G3/4:<1%)
胃肠道	腹泻(G3/4: 13%) 呕吐(G3/4: 4%) 恶心(G3/4: 4%) 口腔炎(全部)* (G3/4: 4%) 腹痛(G3/4: 3%)	便秘(G3/4:<1%) 上腹痛(G3/4: 1%) 消化不良(G3/4:<1%),
肝胆管		高胆红素血症(G3/4:1%)
皮肤和皮下组织	手-足综合征 (G3/4: 17%), 皮炎(G3/4:<1%)	皮疹, 脱发, 红斑(G3/4:1%), 干皮症(G3/4:<1%),
全身及给药部位	疲劳(G3/4: 3%), 昏睡(G3/4:<1%)	发热(G3/4:<1%), 无力(G3/4:<1%), 虚弱(G3/4:<1%)

* 口腔炎, 粘膜炎症, 粘膜溃疡, 口腔溃疡

7 项已完成的临床试验数据表明, 不到 2% 的患者出现皮肤龟裂, 可能与接受卡培他滨治疗有关(N=949)。

以下为氟嘧啶治疗的已知毒性, 据报告在 7 项已完成的临床试验(N=949)中发生率不到 5%, 可能与卡培他滨使用有关。

—胃肠道病症: 口干、胃胀, 黏膜炎症/溃疡, 如食管炎、胃炎、十二指肠炎、结肠炎及胃肠出血

—心脏疾患: 下肢水肿、心源性胸痛(如心绞痛)、心肌病、心肌缺血/梗死、心力衰竭、猝死、心动过速、心律不齐(如心房纤颤, 室性早搏)

—神经系统病症: 味觉紊乱、失眠症、意识错乱、脑病、小脑功能障碍(如共济失调、发音

- 困难、平衡功能失调、异常共济失调)
- 感染和侵染疾病：骨髓抑制、免疫系统损害和/或粘膜屏障受损的相关疾病，如局部和致命全身感染（包括细菌、病毒、真菌性）以及败血症
 - 血液和淋巴系统疾病：贫血、骨髓抑制、各类血细胞减少症
 - 皮肤和皮下组织疾病：搔痒症、局部表皮剥脱、皮肤色素沉着、非真菌性甲病、光敏反应、放射治疗回忆综合征
 - 全身病症和给药部位：虚弱、肢痛、嗜眠、胸痛（非心脏病患者）
 - 眼：眼涩症
 - 呼吸系统：呼吸困难、咳嗽
 - 肌肉骨骼：背痛、肌痛、关节痛
 - 精神障碍：抑郁
 - 临床试验阶段和上市后研究中有报道肝功能衰竭和胆汁郁积性肝炎。尚不能给出这两种疾病与卡培他滨使用之间的因果关系。

卡培他滨联合治疗

表 8 列出了希罗达联合多种化疗方案治疗各种适应症时发生的，且或发生频率较高的不良反应，但其中排除了希罗达单药治疗时观察到的药物不良反应。各适应症和联合方案组的安全性资料相似。希罗达联合其它化疗治疗时，这些不良事件的发生率 $\geq 5\%$ 。根据各临床试验中最高的发生率，将不良事件归入下表的各类事件中。一些不良反应在化疗时常见(如多西他赛或奥沙利铂治疗时发生的周围感觉神经病，贝伐人源化单抗治疗时发生的高血压)；但不能排除希罗达治疗加重了这些不良反应的可能。

**表 8. 希罗达联合不同化疗方案时非常常见或常见的不良反应
(希罗达单药治疗时观察到的不良事件除外)**

身体系统 不良事件	非常常见 $\geq 10\%$	常见 $\geq 5\% - < 10\%$
感染和侵染		感染+ 口腔念珠菌病
血液和淋巴系统	中性粒细胞减少症 ⁺ 白细胞减少症 ⁺ 热性中性粒细胞减少症 ⁺ 血小板减少症 ⁺ 贫血 ⁺	
代谢及营养	食欲低下	低钾血症 体重减轻
精神疾病		失眠
神经系统	周围神经病变， 周围感觉神经病变， 神经病变， 味觉异常， 感觉异常， 味觉障碍， 感觉迟钝， 头痛	感觉减退
眼	流泪增多	
血管	血栓栓塞 高血压 下肢水肿，	
呼吸系统	咽部不适 咽喉痛	鼻衄 发声困难 鼻溢 呼吸困难

胃肠道	便秘， 消化不良	口干
皮肤和皮下组织	脱发， 指甲疾病	
肌肉骨骼系统	关节痛， 肌痛， 四肢痛	颌痛 背痛
全身及给药部位	发热， 虚弱， 无力， 不耐热	发热 ⁺ 疼痛

频率的基数为所有级别不良事件总数，⁺ 标记的事件除外，其频率基数为 3/4 级不良反应总数。

希罗达联合化疗时，报告超敏反应(2%)和心肌缺血/心肌梗塞事件(3%)常见，但其发生率不到 5%。

希罗达联合其它化疗时报告的罕见或不常见的不良反应与希罗达单药或所联合化疗药物单药时报告的不良反应一致（见联合治疗药物的处方信息）。

实验室异常

下表列出了卡培他滨辅助治疗 995 名结肠癌患者和 949 名转移性乳腺癌和结直肠癌患者中观察到的实验室异常（不论是否与治疗有关）。

表 9. 实验室异常：卡培他滨单药辅助治疗结肠癌、转移性乳腺癌和结直肠癌

参数 ^a	希罗达 1250 mg/m ² ，每天两次间歇给药 3/4 级实验室异常 (%)
丙氨酸转氨酶（血清谷丙转氨酶）升高	1.6
天冬氨酸转氨酶（血清谷草转氨酶）升高	1.1
碱性磷酸酯酶升高	3.5
高钙	1.1
低钙	2.3
粒细胞减少	0.3
血红蛋白降低	3.1
淋巴细胞减少	44.4
中性粒细胞减少	3.6
中性粒细胞/粒性白细胞减少	2.4
血小板减少	2.0
低钾	0.3
血清肌酐升高	0.5
低钠	0.4
胆红素升高	20
高血糖症	4.4

^a 实验室异常分级参照 NCIC CTC 分级系统。

下表显示了 302 例卡培他滨联用顺铂治疗的胃癌患者发生的实验室异常，无论这些异常是否与治疗相关。

表 10. 实验室异常：卡培他滨联合顺铂一线治疗晚期或转移性胃癌

	卡培他滨 1000 mg/m ² 每天2次, 连续2周; 顺铂 80 mg/m ² , 第1天, 3周 (N=156)		5-FU 800 mg/m ² /d, 第1到5天; 顺铂 80 mg/m ² ,第1天, 3周 (N=155)	
	发生 3/4 级毒性患者(%)	发生 4 级毒性患者(%)	发生 3/4 级毒性患者(%)	发生 4 级毒性患者(%)
血红蛋白减少症	23.1	3.2	19.4	8.4
中性粒细胞减少症	23.1	2.6	21.9	8.4
中性粒细胞/粒细胞减少症	26.9	3.2	25.2	8.4
血小板减少症	5.1	0.6	3.9	1.9
钠降低	9.6	0.6	6.5	1.3
钾降低	7.1	1.3	5.8	1.3
胆红素升高	3.8	1.3	2.6	1.3
碱性磷酸酶升高	1.9	0.6	4.5	0.6
ALT (SGPT)升高	0.0	0.0	3.2	0.6
AST (SGOT)升高	0.0	0.0	3.2	1.3
白蛋白降低	5.2	0.0	3.9	0.0
肌酐升高	0.6	0.0	1.3	0.0
空腹血糖升高	4.5	0.6	1.9	0.0
粒细胞减少症	4.5	0.6	3.2	0.0
白细胞 (WBC)减少症	8.3	1.3	11	2.6

上市后报告

上市后发现以下不良反应：

- 非常罕见：泪管狭窄 NOS。
- 非常罕见：临床试验和上市后报告中有肝功能衰竭、胆汁淤积型肝炎的报道。

【禁忌】

已知对卡培他滨或其任何成份过敏者禁用。

既往对氟尿嘧啶有严重、非预期的反应或已知对氟嘧啶过敏患者禁用卡培他滨。

同其他氟尿嘧啶药物一样，卡培他滨禁用于已知二氢嘧啶脱氢酶（DPD）缺陷的患者。

卡培他滨不应与索立夫定或其类似物（如溴夫定）同时给药（见【药物相互作用】）。

卡培他滨禁用于严重肾功能损伤患者（肌酐清除率低于 30 mL/分）。

联合化疗时，如存在任一联合药物相关的禁忌症，则应避免使用该药物。

对顺铂的禁忌症同样适用于卡培他滨和顺铂联合治疗。

【注意事项】

腹泻：卡培他滨可引起腹泻，有时比较严重。对于出现严重腹泻的患者应给予密切监护，若患者开始出现脱水，应立即补充液体和电解质。在适当的情况下，应及早开始使用标准止泻治疗药物（如洛哌丁胺）。必要时需降低给药剂量（见【用法用量】）。

脱水：必须预防脱水，并且在脱水出现时及时纠正。病人出现厌食、虚弱、恶心、呕吐或腹泻时早期即可出现脱水。当出现 2 级(或以上)脱水症状时，必须立即停止本品的治疗，同时纠正脱水。直到病人脱水症状消失，且导致脱水的直接原因被纠正和控制后，才可以重新开始本品治疗。针对此不良事件，调整给药剂量是必要的。

已观察到的卡培他滨的心脏毒性与氟尿嘧啶药物类似，包括心肌梗死、心绞痛、心律不齐、心脏停搏、心功能衰竭和心电图改变。既往有冠状动脉疾病史的患者中这些不良事件可能更

常见。

既往有因二氢嘧啶脱氢酶缺乏（DPD）引起的 5-氟尿嘧啶相关的罕见、难以预料的严重毒性（例如口腔炎症、腹泻、嗜中性粒细胞减少症和神经毒性）发生。因此无法排除 DPD 水平降低与 5-氟尿嘧啶潜在致死性毒性效应增强之间存在关联的可能。

卡培他滨可引起手足综合征（手掌-足底红肿疼痛或化疗引起肢端红斑），一种皮肤毒性。转移性肿瘤患者接受卡培他滨单药治疗，手足综合征出现的中位时间为 79 天（范围从 11 到 360 天），严重程度为 1 到 3 级。

1 级手足综合征定义为出现下列任一现象：手和/或足的麻木、感觉迟钝/感觉异常、麻刺感、红斑和/或不影响正常活动的不适。2 级手足综合征定义为手和/或足的疼痛性红斑和肿胀和/或影响患者日常生活的不适。3 级手足综合征定义为手和/或足湿性脱屑、溃疡、水疱或严重的疼痛和/或使患者不能工作或进行日常活动的严重不适。

出现 2 或 3 级手足综合征时应暂停使用卡培他滨，直至恢复正常或严重程度降至 1 级。出现 3 级手足综合征后，再次使用卡培他滨时应减低剂量（见【用法用量】）。卡培他滨与顺铂联合治疗时，针对手足综合征不建议使用维生素 B6（吡哆醇）改善症状或二级预防，原因是报道维生素 B6 可能降低顺铂的疗效。

卡培他滨可引起高胆红素血症。如果药物相关的胆红素升高 $>3.0 \times \text{ULN}$ 或肝转氨酶（ALT, AST）升高 $>2.5 \times \text{ULN}$ ，应立即暂停使用卡培他滨。当胆红素降低至 $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ 或者肝转氨酶 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ ，可恢复使用卡培他滨。

一项药物相互作用研究显示，卡培他滨与单剂量华法林联合给药时，S-华法林的平均 AUC 显著增加（+57%）。研究结果提示该相互作用可能是由于卡培他滨对细胞色素 P450-2C9 同工酶系统的抑制作用。对使用卡培他滨同时口服香豆素类衍生物抗凝剂的患者，应密切监测其抗凝反应（INR 或 PT），并相应调整抗凝剂的剂量（见【药物相互作用】）。

应严密监测卡培他滨治疗的毒性反应。大多数不良反应是可逆的，虽然剂量可能需要限制或降低，但无需终止用药（见【用法用量】）。

肾功能损害

卡培他滨应用于肾功能损害患者时须谨慎。同 5-氟尿嘧啶一样，中度肾功能损害患者（肌酐清除率为 30~50 mL/min[Cockcroft 和 Gault]）治疗相关 3 或 4 级不良反应事件的发生率较高。对中度肾功能损害患者（肌酐清除率为 30~50 mL/min[Cockcroft 和 Gault]），建议卡培他滨的起始给药剂量减为标准剂量的 75%。这一剂量调整建议既适用于卡培他滨单药治疗，也适用于卡培他滨联合治疗。如患者出现 2—4 级不良事件，应严密监测并立即暂停给药，随后的剂量调整可参考相应的剂量调整表格。

肝功能损害

卡培他滨用于肝功能损害患者时应密切监测。非肝转移引起的肝损伤或严重肝损伤对卡培他滨体内分布的影响尚不明确（见特殊人群的药代动力学和特殊用药指南）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

未进行卡培他滨用于妊娠妇女的研究。基于卡培他滨的药理毒理性质，可推断出卡培他滨用于妊娠妇女可能引起胎儿损伤。在动物生殖毒性研究中，卡培他滨引起胚胎死亡和畸形。这些发现均在氟嘧啶衍生物的预期效应范围内。卡培他滨可能是一种人类致畸剂。妊娠期间禁止使用卡培他滨。如果妊娠期间使用卡培他滨，或患者在用药期间怀孕，应告知患者该药对胎儿的潜在风险。应劝告育龄妇女在接受卡培他滨治疗期间避免怀孕。

哺乳期妇女

药物是否经人乳汁分泌尚不确定。哺乳小鼠给予单剂卡培他滨口服后可见乳汁中含大量卡培他滨代谢产物。由于卡培他滨可能致哺乳幼儿出现严重不良反应,建议哺乳期妇女在接受卡培他滨治疗时停止授乳。

【儿童用药】

卡培他滨对 18 岁以下患者的安全性和疗效尚未证实。

【老年用药】

卡培他滨单药治疗转移性结直肠癌，60-79 岁患者中胃肠道毒性的发生率与总体人群近似。可逆的 3 或 4 级胃肠道不良反应在 80 岁以上的患者中发生率较高，如腹泻、恶心、呕吐（见特殊用药指南）。当卡培他滨与其它药物联用时，老年患者（≥65 岁）与年轻患者相比出现更多的 3 级、4 级及导致停药的不良反应。卡培他滨联合多西他赛用于 60 岁以上患者的安全性分析显示，治疗相关 3 和 4 级不良事件、治疗相关的严重不良事件以及因不良事件提前退出治疗的发生率高于 60 岁以下患者组。

【药物相互作用】

香豆素类抗凝剂: 在使用卡培他滨并伴随华法林及苯丙香豆素等香豆素衍生物类抗凝剂治疗的患者中，已有凝血指标改变和/或出血的报道。这些情况发生于卡培他滨治疗后数天至数月内，一些患者出现在卡培他滨停用 1 个月内。在一项药物相互作用的研究中，单次服用 20mg 华法林后给予卡培他滨治疗，S-华法林的平均 AUC 增加 57%，INR 增加 91%。对使用卡培他滨同时口服香豆素类衍生物抗凝剂的患者，应常规监测其抗凝参数（INR 或 PT），并相应调整抗凝剂的剂量。

细胞色素 P-450 2C9 底物: 卡培他滨与其他已知经细胞色素 P-450 2C9 代谢药物间的相互作用尚未进行正式研究。卡培他滨应慎与此类药物同用。

苯妥英: 据报道，卡培他滨和苯妥英同时服用会增加苯妥英的血浆浓度。尚未进行卡培他滨与苯妥英药物相互作用的正式研究，但推测相互作用的机制可能为卡培他滨抑制 CYP2C9 同工酶（见香豆素类抗凝剂）。对使用卡培他滨同时服用苯妥英的患者，应常规监测苯妥英的血浆浓度。

药物-食物相互作用: 在所有的临床试验中都指导患者在餐后 30 分钟内服用卡培他滨。现有的安全性和疗效资料都是基于与食物一同服用，因此建议卡培他滨与食物一同服用。

制酸剂: 在恶性肿瘤患者中研究了一种含氢氧化铝和氢氧化镁的制酸剂（Maalox）对卡培他滨药代动力学的影响。卡培他滨及其一种代谢产物（5'-DFCR）的血浆浓度轻微增加；对三种主要代谢产物（5'-DFUR、5-FU 和 FBAL）没有影响。

甲酰四氢叶酸（亚叶酸）: 在恶性肿瘤患者中研究了甲酰四氢叶酸对卡培他滨药代动力学的影响，结果显示其对卡培他滨及其代谢产物的药代动力学无影响。但甲酰四氢叶酸对卡培他滨的药效学有影响，且可能增加卡培他滨的毒性。

索立夫定及其类似物: 文献显示，由于索立夫定对二氢嘧啶脱氢酶的抑制作用，索立夫定与 5-氟尿嘧啶药物间存在显著的临床相互作用。这种相互作用导致氟嘧啶毒性升高，有致死的可能。因此，卡培他滨不应与索立夫定及其类似物（如溴夫定）同时给药（见【禁忌】）。在结束索立夫定及其类似物治疗（如溴夫定）到开始卡培他滨治疗之间必须有至少 4 周的等待期。

奥沙利铂: 奥沙利铂与卡培他滨联合用药时（伴有或不伴有贝伐单抗），卡培他滨或其代谢物，游离铂或总铂的暴露量无临床上显著差异。

贝伐单抗: 贝伐单抗对卡培他滨或其代谢物的药代动力学参数无显著临床意义的影响。

【药物过量】

急性药物过量的表现为：恶心、呕吐、腹泻、粘膜炎、胃肠道刺激和出血，以及骨髓抑制。药物过量的医疗处理应包括：常规治疗、支持治疗（旨在纠正临床表现）及预防并发症。

【临床试验】

在晚期和/或转移性结直肠癌患者中通过一个开放随机临床研究探索卡培他滨连续治疗（1331mg/m²/天，每日 2 次口服，n=39），卡培他滨间断治疗（2510mg/m²，每日次口服，n=34）以及卡培他滨联合口服甲酰四氢叶酸（LV）（卡培他滨 1657 mg/m²，每日 2 次口服，n=35；甲酰四氢叶酸 60mg/天）的疗效和安全性，并以之确定卡培他滨的推荐剂量。卡培他滨加甲酰四氢叶酸对提高缓解率并无明显优势，而不良反应却有所增加。基于总体安全性和疗效，选择卡培他滨 1250 mg/m²，每日 2 次口服，治疗 2 周后停药 1 周的方案用于进一步临床研究。

结肠癌辅助化疗

在 Dukes' C 期结肠癌患者中进行了一项多中心随机对照 III 期临床试验(X-ACT 研究)，研究提供了卡培他滨辅助治疗结肠癌患者的相关数据。该研究旨在比较卡培他滨与 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸（5-FU/LV）静脉滴注的无病生存率（DFS）。该研究中，1987 例患者随机接受卡培他滨或 5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸治疗。卡培他滨用药剂量为 1250 mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周，即 3 周为一个疗程，共计 8 个疗程（24 周）；5-氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸用药剂量分别为 425 mg/m² 和 20 mg/m²，在第 1 天至第 5 天静脉滴注，以 4 周为一个疗程，共计 6 个疗程（24 周）。入组患者需满足以下条件：年龄 18 至 75 岁，组织学证实 Dukes C 期结肠癌，有至少一个淋巴结阳性，且接受过原发性肿瘤根治术（在随机分组前 8 周内），无肉眼或显微镜下残余肿瘤的证据。此外，患者之前应未接受过细胞毒性化疗或免疫治疗（类固醇激素治疗除外），且在随机分组时，ECOG 体能评分为 0 或 1(KPS≥ 70%)，嗜中性粒细胞绝对数(ANC) ≥1.5×10⁹/L，血小板 ≥100×10⁹/L，血清肌酐 ≤1.5 倍 ULN（正常上限），总胆红素 ≤1.5 倍 ULN（正常上限），天冬氨酸转氨酶/丙氨酸转氨酶(AST/ALT) ≤2.5 倍 ULN（正常上限），癌胚抗原在正常范围内。

表 11 中给出了卡培他滨组和 5-FU/LV 组患者的人口统计学基线数据。两组之间的基线特征均衡良好。

表 11. 基线特点

	卡培他滨 (n=1004)	5-FU/LV (n=983)
年龄（中位数，岁） 范围	62 (25-80)	63 (22-82)
性别		
男 (n, %)	542 (54)	532 (54)
女 (n, %)	461 (46)	451 (46)
ECOG 体能评分		
0 (n, %)	849 (85)	830 (85)
1 (n, %)	152 (15)	147 (15)
肿瘤分期—原发性肿瘤		
PT1 (n, %)	12 (1)	6 (0.6)
PT2 (n, %)	90 (9)	92 (9)
PT3 (n, %)	763 (76)	746 (76)
PT4 (n, %)	138 (14)	139 (14)
其它 (n, %)	1 (0.1)	0 (0)
肿瘤分期—淋巴结		
pN1 (n, %)	695 (69)	694 (71)
pN2 (n, %)	305 (30)	288 (29)
其它(n, %)	4 (0.4)	1 (0.1)

所有肾功能正常或轻度受损的患者，按照完整的起始剂量 1250 mg/m² 每日两次口服接受治疗。肾功能中度受损（肌酐清除率为 30 至 50 mL/min）患者的起始剂量有所降低（参见【用法用量】部分内容）。随后，所有患者的用药剂量根据毒性情况按需调整。卡培他滨的剂量调整包括降低剂量、疗程延迟以及暂停治疗（见表 12）。

表 12. X-ACT 研究中剂量调整总结

	卡培他滨 N = 995	5-FU/LV N = 974
中位相对剂量强度 (%)	93	92
完成整个疗程的患者数 (%)	83	87
治疗暂停患者数 (%)	15	5
疗程延迟患者数 (%)	46	29
剂量降低患者数 (%)	42	44
治疗暂停、疗程延迟或剂量降低的患者数 (%)	57	52

中位随访时间为 53 个月。在无病生存率（DFS）方面，卡培他滨对比 5-FU/LV 的风险比为 0.87（95%置信区间为 0.76-1.00）。由于风险比的双侧可信区间上限值低于 1.20，故认为卡培他滨的疗效同 5-FU/LV 相比具有非劣效性。非劣效性界值为 1.20，相当于保留了 75% 的 5-FU/LV 治疗收益。

中位随访时间 53 个月进行分析时，存活率数据并不完善。两组总生存期无显著的统计学差异（风险比 0.88，95% C.I. 0.74-1.05，p=0.169）。

表 13. 结肠癌^a辅助治疗中卡培他滨与 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸的疗效比较

所有随机分组患者	卡培他滨 (n=1004)	5-FU/LV (n=983)
中位随访时间（月）	53	53
3 年无病生存率	66.0	62.9
HR (卡培他滨/5-FU/LV) (HR95% C.I. p 值 ^b)。	0.87 (0.76 – 1.00) p = 0.055	

^a 约 85% 的患者有 3 年的无病生存期信息

^b 对卡培他滨与 5-FU/LV 之间的差异进行对数秩（Log-rank）检验

转移性结直肠癌

从两项包括了 1207 例患者的开放随机多中心临床研究得到的资料，支持卡培他滨用于转移性结直肠癌患者的一线治疗。这两项临床研究设计完全相同，在不同国家的 120 个中心进行。研究 1 在美国、加拿大、墨西哥和巴西进行；研究 2 在欧洲、以色列、澳大利亚、新西兰和台湾进行。两个试验总共 603 例患者随机分入卡培他滨治疗组（1250 mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周，即 3 周为一个疗程）；604 例患者随机分入 5-FU 和甲酰四氢叶酸（甲酰四氢叶酸 20 mg/m² 静脉注射后 5-氟尿嘧啶 425mg/m² 静脉快速注射，第 1 天至第 5 天用药，每 28 天一个疗程）治疗组。

两个试验都对总体生存期、疾病进展时间及缓解率（完全及部分缓解）进行了评估。缓解根据 WHO 的标准定义，并提交给一个独立的审查委员会（IRC）。赞助方在未揭盲的情况下根据即定规则对研究者与 IRC 之间评估的差异进行调和。存活时间的评估按非劣效性分析。

卡培他滨组和 5-FU/LV 组患者的基线人口统计学特征见表 14。

表 14. 结直肠癌对照试验的基线人口统计学特征

	研究 1		研究 2	
	卡培他滨 (n=302)	5-FU/LV (n=303)	卡培他滨 (n=301)	5-FU/LV (n=301)
年龄（中位数，岁）	64	63	64	64
范围	(23-86)	(24-87)	(29-84)	(36-86)
性别				
男性（%）	181（60）	197（65）	172（57）	173（57）
女性（%）	121（40）	106（35）	129（43）	128（43）
Karnofsky PS（中位数）	90	90	90	90

范围	(70-100)	(70-100)	(70-100)	(70-100)
结肠 (%)	222 (74)	232 (77)	199 (66)	196 (65)
直肠 (%)	79 (26)	70 (23)	101 (34)	105 (35)
既往曾接受过放疗 (%)	52 (17)	62 (21)	42 (14)	42 (14)
既往接受过 5-FU 辅助治疗 (%)	84 (28)	110 (36)	56 (19)	41 (14)

两项 III 期临床试验的疗效终点见表 15 及表 16。

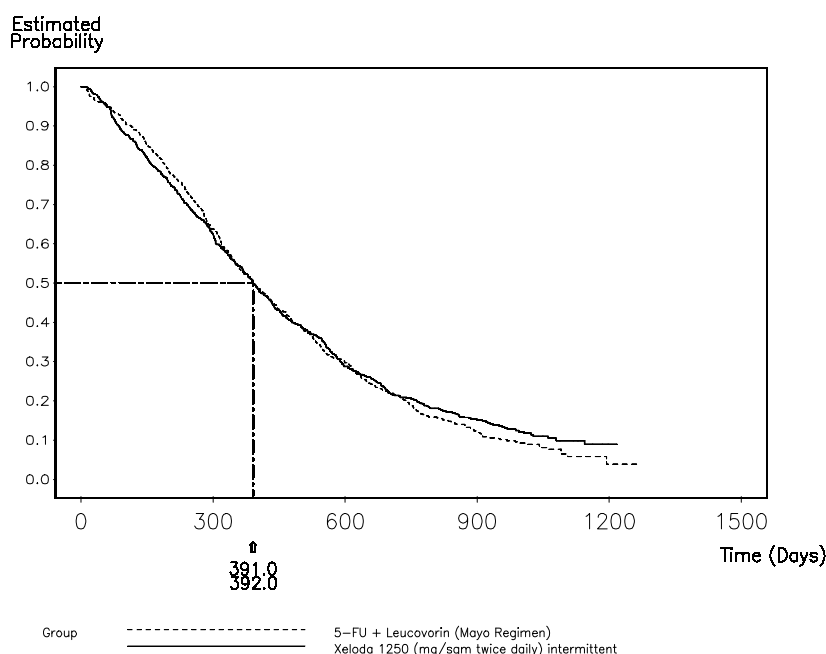
表 15. 卡培他滨及 5-FU/LV 对结直肠癌患者的疗效 (研究 1)

	卡培他滨 (n=302)	5-FU/LV (n=303)
总有效率 (%，95%可信区间)	21 (16-26)	11 (8-15)
(p 值)	0.0014	
疾病进展时间 (中位数, 天数, 95%可信限)	128 (120-136)	131 (105-153)
风险比 (卡培他滨/5-FU/LV)	0.99	
风险比的 95%可信区间	(0.84-1.17)	
生存期 (中位数, 天数)	380 (321-434)	407 (366-446)
风险比 (卡培他滨/5-FU/LV)	1.00	
风险比的 95%可信区间	(0.84-1.18)	

表 16. 卡培他滨及 5-FU/LV 对结直肠癌患者的疗效 (研究 2)

	卡培他滨 (n=301)	5-FU/LV (n=301)
总体缓解率 (%，95%可信限)	21 (16-26)	14 (10-18)
(p 值)	0.027	
疾病进展时间 (中位数, 天数, 95%可信区间)	137 (128-165)	131 (102-156)
风险比 (卡培他滨/5-FU/LV)	0.97	
风险比的 95%可信区间	(0.82-1.14)	
生存期 (中位数, 天数)	404 (367-452)	369 (338-430)
风险比 (卡培他滨/5-FU/LV)	0.92	
风险比的 95%可信区间	(0.78-1.09)	

图 1.合并资料（研究 1 和 2）的总体生存期 Kaplan-Meier 曲线



在研究 1 和研究 2 中，卡培他滨的客观缓解率优于 5-FU/LV。通过检验两个治疗组之间潜在的差异，评估两试验中卡培他滨与 5-FU 的相似性。为了确保卡培他滨具有临床意义上的生存效果，进行了统计分析以确定卡培他滨保留的 5-FU/LV 的生存效果百分数。对 5-FU/LV 生存效果的估计，来自于一篇荟萃分析，该分析总结了 10 篇文献发表的 5-FU 对比 5-FU/LV 的随机研究（其中 5-FU/LV 与研究 1 和 2 中的对照组相似）。

比较两种治疗方案所采用的方法是检查最差病例（95%可信区间的上限）在 5-FU/LV 和卡培他滨间的差别，如果 5-FU/LV 的生存效果损失超过 50%则排除。结果证明在研究 2，5-FU/LV 维持的生存效果至少是 61%，在研究 1 至少是 10%。合并分析的结果进一步明确了 5-FU/LV 至少可以维持 50%的效果。应当注意，效果维持的值是基于 5-FU/LV 对卡培他滨差别的上限。这些结果不能排除卡培他滨与 5-FU/LV 真正等价的可能性（见表 15 和表 16 以及图 1）。

乳腺癌

在临床试验中已经对卡培他滨单药以及与多西他赛联合治疗乳腺癌进行了评估。

乳腺癌联合化疗:

根据 I 期研究的结果确立了卡培他滨在 III 期临床试验中与多西他赛合用时所使用的剂量。I 期试验中，在 3 周的疗程中使用一定剂量范围的多西他赛与间断使用卡培他滨（治疗 14 天后停药 7 天）的疗法联合。联合剂量方案的选择基于 3 周疗程中使用多西他赛 75 mg/m² 联合卡培他滨（1250 mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周）的耐受情况。多西他赛 100mg/m² 3 周疗程，在 III 期研究中作为对照组。

在欧洲、北美、南美、亚洲和澳大利亚的 75 个中心进行的一个开放的多中心随机试验对卡培他滨联合多西他赛的疗效进行了评估。共 511 例转移性乳腺癌患者入组，基本特点为对蒽环类药物耐药或者在含蒽环类药物方案化疗中或化疗后复发，或在含有蒽环类药物方案辅助化疗中或化疗完成后二年内复发。255 例患者随机分入联合治疗组，以 3 周为一个疗程接受卡培他滨 1250 mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周，以及多西他赛 75 mg/m² 静脉滴注 1 小时。在单药治疗组，256 例患者以 3 周为一个疗程接受多西他赛 100 mg/m² 静脉滴

注 1 小时。患者的人口统计学特征见表 17。

表 17. 卡培他滨和多西他赛联合或多西他赛单药治疗乳腺癌试验的
基线人口统计学和临床特征

	卡培他滨+多西他赛 (n=255)	多西他赛 (n=256)
年龄 (中位数, 岁)	52	51
Karnofsky PS (中位数)	90	90
疾病部位		
淋巴结	121 (47%)	125 (49%)
肝	116 (45%)	122 (48%)
骨	107 (42%)	119 (46%)
肺	95 (37%)	99 (39%)
皮肤	73 (29%)	73 (29%)
既往化疗方案		
蒽环类药物 ¹	255 (100%)	256 (100%)
5-FU	196 (77%)	189 (74%)
紫杉醇	25 (10%)	22 (9%)
对蒽环类药物的耐药性		
无耐药性	19 (7%)	19 (7%)
在蒽环类药物治疗时进展	65 (26%)	73 (29%)
4 个疗程蒽环类药物治疗后疾病稳定	41 (16%)	40 (16%)
蒽环类药物辅助治疗完成后 2 年内复发	78 (31%)	74 (29%)
对蒽环类药物治疗曾有短暂缓解, 而后在治疗中或最后一剂药物后 12 个月内疾病进展	51 (20%)	50 (20%)
以前用过的治疗转移性疾病的化疗方案的种类		
0	89 (35%)	80 (31%)
1	123 (48%)	135 (53%)
2	43 (17%)	39 (15%)
3	0 (0%)	2 (1%)

¹包括 10 位联合治疗的患者和 18 位使用蒽二酮单一治疗的患者

如表 18 以及图 2 和图 3 所示, 卡培他滨联合多西他赛化疗较多西他赛单药化疗显著改善疾病进展时间、总生存期和客观缓解率, 并有统计学意义。

表 18. 卡培他滨/多西他赛联合化疗对比多西他赛单药化疗的疗效

疗效参数	联合治疗	单药化疗	<i>p</i> 值	风险比
疾病进展时间				
中位天数	186	128	0.0001	0.643
95%可信区间	(165-198)	(105-136)		
总生存期				
中位天数	442	352	0.0126	0.775
95%可信区间	(375-497)	(298-387)		
缓解率 ¹	32%	22%	0.009	NA ²

¹ 所报告的缓解率是试验发起人根据预先定义的规则对研究者与 IRC 之间的评估协调的结果。

²NA=不适用

图 2. 疾病进展时间的 Kaplan-Meier 曲线
卡培他滨联合多西他赛 vs 多西他赛

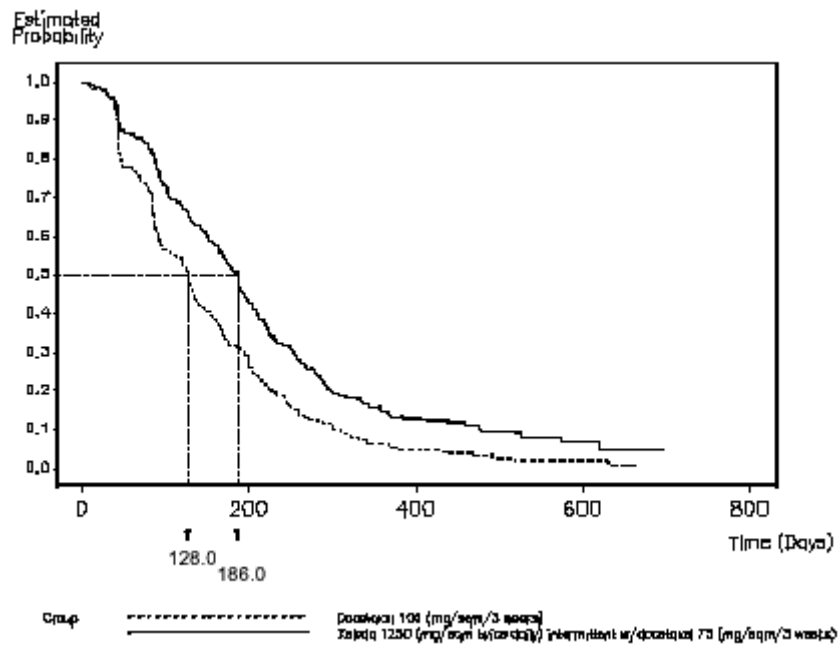
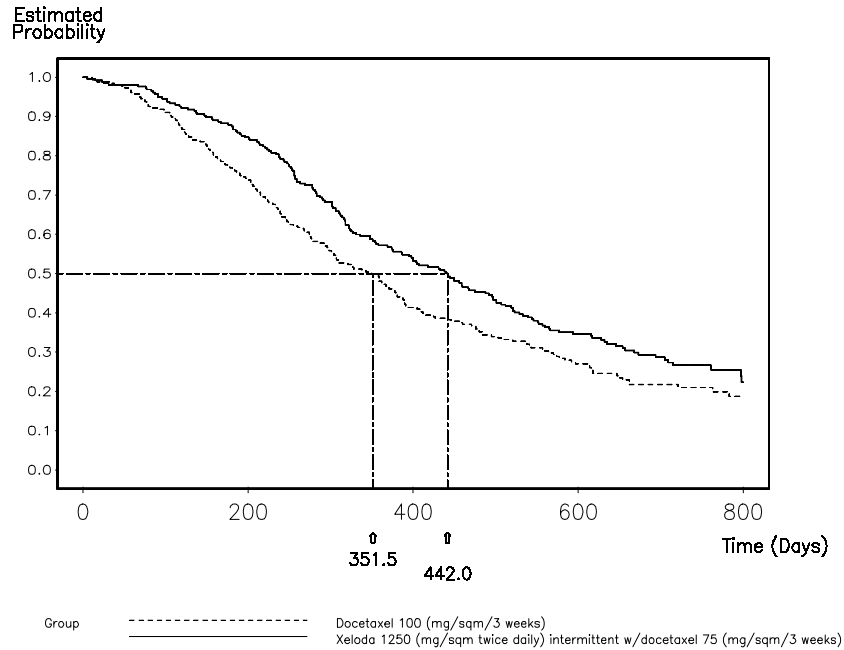


图 3. 生存期的 Kaplan-Meier 曲线
卡培他滨联合多西他赛 vs 多西他赛



乳腺癌单药化疗:

在美国和加拿大的 24 个中心进行的一个开放单组试验对卡培他滨单药化疗的抗肿瘤活性进行了评估。共有 162 例 IV 期乳腺癌患者参加试验。主要终点是肿瘤缓解率，缓解的定义为可测量的肿瘤病灶二维垂直方向直径之积的总和减少 $\geq 50\%$ 并至少维持 1 个月。给药方案为卡培他滨 1255 mg/m²，每日 2 次，治疗 2 周后停药 1 周，以 3 周为一个疗程。所有患者 (n=162) 和具有可测量病灶者 (n=135) 的基线人口统计学和临床特征见表 19。耐药定义为治疗期间出现疾病进展 (有或无初始缓解)，或完成含有蒽环类药物辅助化疗后 6 个月内复发。

表 19. 基线人口统计学和临床特征
单组乳腺癌试验

	具有可测量病灶的患者 (n=135)	所有的患者 (n=162)
年龄 (中位数, 岁)	55	56
Karnofsky PS	90	90
肿瘤病灶的数目		
1-2	43 (32%)	60 (37%)
3-4	63 (46%)	69 (43%)
>5	29 (22%)	34 (21%)
主要肿瘤位置	101 (75%)	110 (68%)

内脏 ¹	30 (22%)	35 (22%)
软组织	4 (3%)	17 (10%)
骨		
以前用过的化疗		
紫杉醇	135 (100%)	162 (100%)
蒽环类药物	122 (90%)	147 (91%)
5-FU	110 (81%)	133 (82%)
对紫杉醇耐药	103 (76%)	124 (77%)
对一种蒽环类药物耐药 ²	55 (41%)	67 (41%)
对紫杉醇和一种蒽环类药物均耐药	43 (32%)	51 (31%)

¹肺、胸膜、肝、腹膜

²包括 2 名用蒽二酮治疗的患者

对紫杉醇和一种蒽环类药物均耐药患者的肿瘤缓解率见表 20。

表 20. 双重耐药患者的缓解率—单组乳腺癌试验

	对紫杉醇和一种蒽环类药物均耐药 (n=43)
完全缓解	0
部分缓解 ¹	11
完全缓解+部分缓解 ¹	11
缓解率 ¹ (95%可信区间)	25.6% (13.5, 41.2)
缓解时间 ¹ , 中位天数 ² (范围)	154 (63 到 233)

¹包括 2 名用蒽二酮治疗的患者

²从第一次缓解的日期开始

对于 43 位双重耐药的亚组患者，中位疾病进展时间是 102 天，中位生存期是 255 天。135 位具有可测量病灶的患者人群缓解率为 18.5% (1 例完全缓解，24 例部分缓解)，这些患者较少出现化疗耐药 (见表 20)，中位疾病进展时间是 90 天，中位生存期是 306 天。

胃癌:

一项针对晚期或转移性胃癌患者的国际多中心、随机、对照 III 期临床试验，探讨了卡培他滨联合顺铂一线治疗晚期胃癌的疗效和安全性。全球共有 42 个研究中心参与，分别来自中国 (包括香港)、巴西、韩国、墨西哥、俄罗斯、阿根廷、秘鲁、马来西亚、哥伦比亚、危地马拉、巴拿马和乌拉圭。入组患者按地区随机分层分为如下四个地区：中国、韩国、俄罗斯和中美/南美地区 (C/S)。各个区域分配到研究组和对照组的患者例数比较均衡 (见下表)。

		卡培他滨/顺铂 (N =160)	5-FU/顺铂 (N = 156)
地区	中国	65 (40.6%)	64 (41.0%)
	韩国	40 (25.0%)	40 (25.6%)
	俄罗斯	18 (11.3%)	17 (10.9%)
	中美/南美	37 (23.1%)	35 (22.4%)

本试验共入组 316 例患者，160 位患者随机接受卡培他滨（1000 mg/m² 每天 2 次，连续治疗 2 周后，停药 1 周）和顺铂（80 mg/m² 2 小时输完，每 3 周一次）治疗。156 位患者随机接受 5-FU（每天 800 mg/m²，第 1 天至第 5 天连续输注，每 3 周 1 次）和顺铂（80mg/m² 在第 1 天 2 小时输完，每 3 周 1 次）治疗。研究组和对照组的患者基线特征均衡良好（表 21）。

表21. 基线特征总结(ITT人群)

	卡培他滨/顺铂(XP) n=160	5-FU/顺铂(FP) n=156
男/女 (%)	64/36	69/31
平均年龄, 年 (范围)	55 (26-74)	55 (33-73)
中位 Karnofsky 体能评分 (%) (范围)	80 (70-100)	80 (70-100)
既往辅助/新辅助化疗 (%)	11.3	9.6
基线转移灶数目大于 2 (%)	70.6	57.7
转移灶		
肺	147 (91.9)	143 (91.7)
肝	78 (48.8)	83 (53.2)
骨	103 (64.4)	104 (66.7)
脑	119 (74.4)	118 (75.6)
皮肤	158 (98.8)	152 (97.4)
淋巴结	31 (19.4)	39 (25.0)
胸膜	148 (92.5)	147 (94.2)
腹膜	120 (75.0)	116 (74.4)
软组织	146 (91.3)	139 (89.1)

本试验的疗效分析结果显示，卡培他滨联合顺铂治疗晚期和转移性胃癌的疗效不亚于 5-FU/顺铂，并且具有显著统计学意义。无进展生存时间、生存期、疾病进展时间的风险比也显示了卡培他滨/顺铂对比 5-FU/顺铂能够减少 10%—20% 的疾病进展或死亡风险。具体结果见表 22，图 4 和图 5。

表 22. 卡培他滨/顺铂对比 5-FU/顺铂对晚期胃癌的疗效总结(PP 人群)

	卡培他滨/顺铂 (n=139)	5-FU/顺铂 (n=137)
中位无进展生存时间	7.3	6.3
危险比 (95%CI)	0.81 (0.63, 1.04)	
p 值	0.0008	
中位生存期	11.1	10.1
危险比 (95%CI)	0.85 (0.65, 1.11)	
p 值	0.2425	

疾病进展时间	6.5	6.0
危险比 (95%CI)	0.83 (0.61, 1.12)	
p 值	0.2150	

图 4 无进展生存时间 Kaplan-Meier 曲线

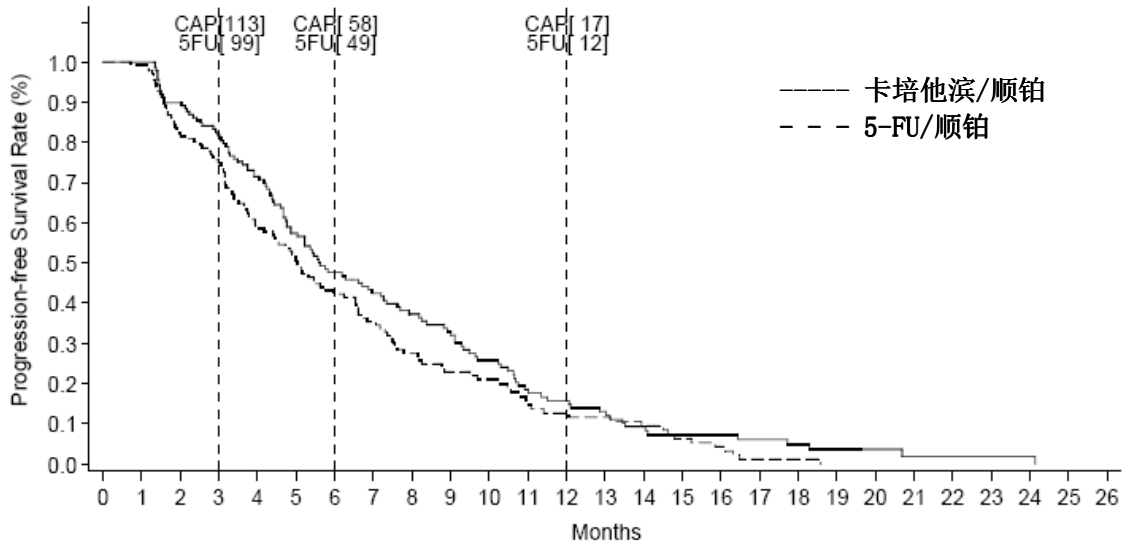
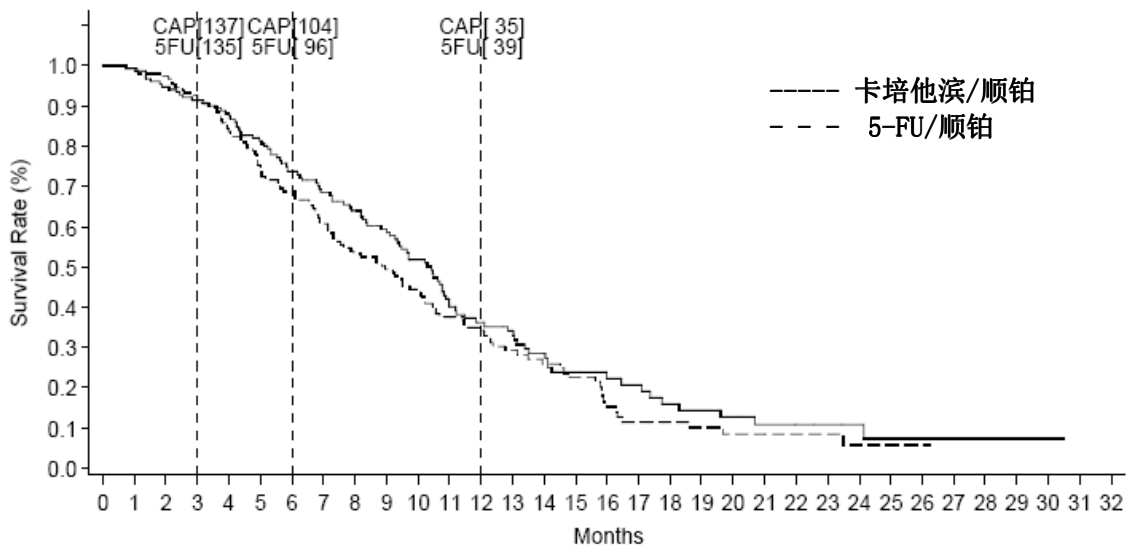


图 5 生存时间 Kaplan-Meier 曲线



在本试验中，中国入组了 127 例患者，卡培他滨/顺铂组 63 例，5-FU/顺铂组 64 例。疗效分析结果也证实了卡培他滨/顺铂组无疾病进展生存时间(PFS)不亚于 5-FU/顺铂组，有显著统计学意义。卡培他滨/顺铂组与 5-FU/顺铂组相比，总生存期(OS)、疾病进展时间(TTP)均优于 FP 组（表 23，图 6 和图 7）。

表 23. 卡培他滨/顺铂对比 5-FU/顺铂对晚期胃癌的中国亚组疗效总结

	卡培他滨/顺铂 (n=52)	5-FU/顺铂 (n=54)
中位无进展生存时间	7.3	4.5
危险比 (95%CI)	0.50(0.31,0.81)	
p 值	0.0267	
中位生存期	10.5	9.5
危险比 (95%CI)	0.60(0.38, 0.94)	
p 值	0.1074	
疾病进展时间	5.6	4.4
危险比 (95%CI)	0.56(0.31,1.03)	
p 值	0.088	

图 6 中国亚组无进展生存时间 Kaplan-Meier 曲线

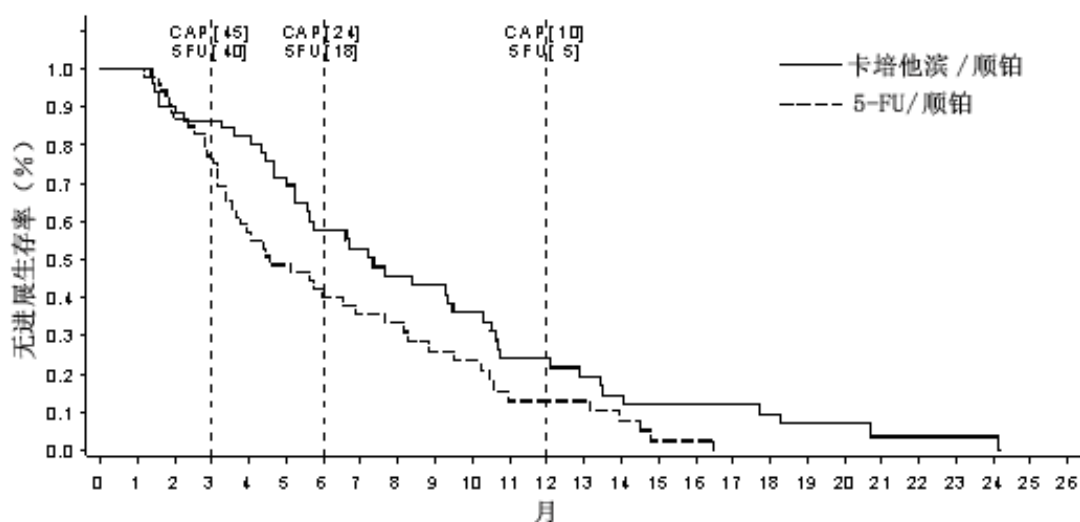
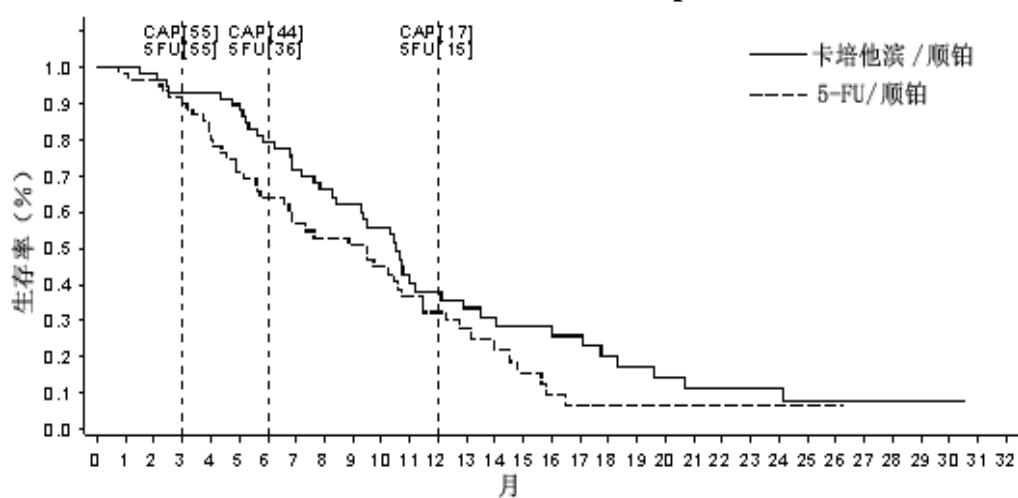


图 7 中国亚组生存时间 Kaplan-Meier 曲线



【药理毒理】

药理作用

正常细胞和肿瘤细胞都能将 5-FU 代谢为 5-氟-2-脱氧尿苷酸单磷酸 (FdUMP) 和 5-氟尿苷三磷酸 (FUTP)。这些代谢产物通过二种不同机制引起细胞损伤。首先, FdUMP 及叶酸协同因子 $N^{5,10}$ -亚甲基四氢叶酸与胸苷酸合成酶 (TS) 结合形成共价结合的三重复合物。这种结合抑制 2'-脱氧尿[嘧啶核]苷酸形成胸核苷酸。胸核苷酸是胸腺嘧啶核苷三磷酸必需的前体, 而后者是 DNA 合成所必需的, 因此该化合物的不足能抑制细胞分裂。其次, 在 RNA 合成过程中核转录酶可能会在尿苷三磷酸 (UTP) 的部位错误地编入 FUTP。这种代谢错误将会干扰 RNA 的加工处理和蛋白质的合成。

毒理研究

目前尚无足够多的研究评价卡培他滨的致癌性。卡培他滨在体外不引起细菌 (Ames 试验) 或哺乳动物细胞 (中国仓鼠 V79/HPRT 基因突变分析) 突变。卡培他滨在体外对外周血淋巴细胞有致断裂作用, 而在小鼠骨髓活体内 (微核试验) 却无致断裂作用。氟尿嘧啶引起细菌和酵母的突变, 还在小鼠体内的微核试验中引起染色体异常。

在小鼠的生育能力和总繁殖表现的研究中, 口服卡培他滨 760mg/kg/天扰乱了发情期并导致生育能力下降。在妊娠小鼠中, 此剂量下无胚胎存活。发情期的扰乱是可逆的。该剂量在这个试验中引起了雄性的退化改变, 包括精母细胞和精子细胞数目的减少。单独的药代动力学研究显示, 对应于小鼠该 5'-DFUR AUC 值的剂量大约是患者每日建议剂量的 0.7 倍。

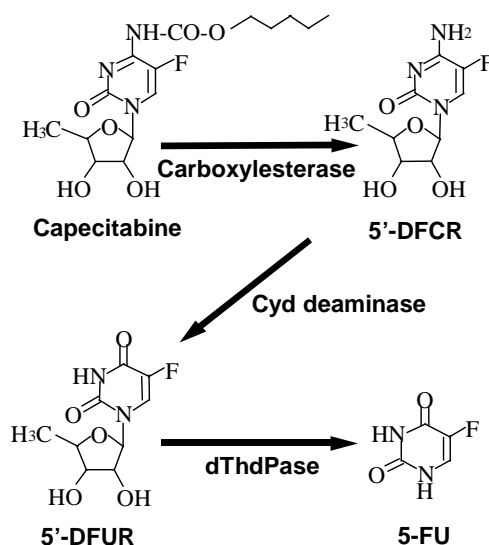
【药代动力学】

卡培他滨在体外相对无细胞毒性。在体内该药在酶的作用下转化为 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 发挥作用。

生物活化:

卡培他滨易于从胃肠道吸收。在肝中, 一种 60KD 的羧酸酯酶将卡培他滨大部分水解为 5'-脱氧-5-氟胞苷 (5'-DFCR)。接着由存在于大多数组织包括肿瘤组织中的胞苷脱氨酶将 5'-DFCR 转化为 5'-脱氧-5-氟尿苷 (5'-DFUR)。然后胸苷磷酸化酶 (dThdPase) 将 5'-DFUR 水解为 5-FU。人体有许多组织表达胸苷磷酸化酶, 一些人类肿瘤表达这种酶的浓度高于周围正常组织。

卡培他滨到5-FU 的代谢途径:



在结直肠肿瘤及毗邻健康组织的药代动力学:

结直肠癌患者手术前口服 7 天卡培他滨后，结直肠肿瘤相对毗邻组织的 5-FU 浓度的中位比率为 2.9 (从 0.9 到 8.0)。这些比率尚未在乳腺癌患者中进行评估，也没有与 5-FU 静滴进行比较。

人体药代动力学:

在大约 200 例恶性肿瘤患者中评估了卡培他滨及其代谢产物的药代动力学数据，剂量范围为 500-3500mg/m²/天。在此剂量范围内，卡培他滨及其代谢产物 5'-DFUR 的药代动力学与剂量成正比，并不随时间变化。然而 5'-DFUR 及 5-FU 药时曲线下面积 (AUC) 的增加比例大于剂量的增加比例，第 14 天 5-FU 的 AUC 比第一天高 34%。母体卡培他滨和 5-FU 的消除半衰期均大约为 3/4 小时。5-FU 的最大血药浓度及 AUC 在患者之间的变异性大于 85%。

吸收，分布，代谢和排泄:

卡培他滨大约在口服后 1.5 小时 (T_{max}) 达到血药峰浓度，稍后 (2 小时) 5-FU 达到峰浓度。食物会降低卡培他滨的吸收率及吸收程度，平均 C_{max} 和 AUC_{0-∞} 分别降低 60% 和 35%。食物同时也分别降低 5-FU 的 C_{max} 和 AUC_{0-∞} 43% 和 21%。食物还使卡培他滨及 5-FU 的 T_{max} 延迟 1.5 小时 (见【注意事项】和【用法用量】)。

卡培他滨及其代谢产物的血浆蛋白结合率小于 60%，与浓度无关。卡培他滨主要与人白蛋白结合 (大约 35%)。

卡培他滨在酶的作用下大量代谢为 5-FU。二氢嘧啶脱氢酶将卡培他滨代谢产物 5-FU 氢化为毒性低得多的 5-氟-5, 6-二氢氟尿嘧啶 (FUH₂)。二氢嘧啶酶再将嘧啶环裂解产生 5-氟尿嘧啶丙酸 (FUPA)。最后 β-脲基丙酸酶将 FUPA 裂解为 α-氟-β-丙氨酸 (FBAL) 从尿中清除。

卡培他滨及其代谢产物大部分从尿排泄。服用的卡培他滨 95.5% 出现于尿中。从粪便排泄的极少 (2.6%)。从尿中排泄的主要代谢产物是 FBAL，占所用剂量的 57%。约 3% 的药物以原形从尿中排泄。

在 26 位实体肿瘤患者中进行了一项 I 期临床研究，用以评估卡培他滨对多西他赛药代动力学的影响以及多西他赛对卡培他滨药代动力学的影响。结果显示卡培他滨对多西他赛的药代动力学 (C_{max} 和 AUC) 没有影响，而多西他赛对卡培他滨及 5-FU 前体 5'-DFUR 的药代动力学亦无影响。

特殊人群:

两个大型对照研究中入组了 505 例结直肠癌患者，患者服用卡培他滨 1250mg/m² 一天 2 次。对合并的患者人群进行分析发现性别 (女性 202 例，男性 303 例) 和种族 (455 例白人/高加索人，22 例黑人，28 例患者为其他种族) 对 5'-DFUR、5-FU 及 FBAL 的药代动力学没有影响。在 27 到 86 岁的范围内，年龄对 5'-DFUR 及 5-FU 的药代动力学无显著影响。而对于 FBAL，年龄增加 20% 则导致其 AUC 增加 15% (见【注意事项】及【用法用量】)。

肝功能不全:

在 13 例肝转移引起的轻中度肝功能障碍 (根据胆红素、AST/ALT 及碱性磷酸酶的综合评分确定) 患者中，给予单剂量卡培他滨 1255mg/m² 后进行评估。肝功能障碍患者与肝功能正常患者 (n=14) 相比，卡培他滨的 AUC_{0-∞} 和 C_{max} 均增加 60%，而 5-FU 的 AUC_{0-∞} 和 C_{max} 不受影响。对于肝转移引起的轻中度肝功能障碍患者，使用卡培他滨时需谨慎 (见【注意事项】及【用法用量】)。

肾功能不全:

肾功能受到不同程度损害的恶性肿瘤患者口服卡培他滨 1250mg/m²，每日 2 次后，肾功能中度损害 (肌酐清除率=30-50ml/分) 和重度损害 (肌酐清除率<30ml/分) 的患者在第一天机体 FBAL 含量比肾功能正常 (肌酐清除率>80ml/分) 的患者高 85% 和 258%。中度和重度肾功能损害患者的机体 5'-DFUR 含量分别比正常患者高 42% 和 71%。中度和重度肾功能

损害患者的机体卡培他滨含量均比正常患者高约 25%（见【禁忌】、【注意事项】以及【用法用量】）。

【贮藏】

25℃密闭保存,15-30℃之间亦可接受。

药品应放于小孩接触不到处。

【包装】

铝塑包装

0.15g: 30 片/盒, 60 片/盒

0.5g : 12 片/盒, 60 片/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

YBH08582008

【批准文号】

0.15g: 国药准字 H20073023

0.5g : 国药准字 H20073024

【生产企业】

公司名称: 上海罗氏制药有限公司

地 址: 上海市龙东大道 1100 号

电话号码: 021-28922888 (总机), 021-50801159

传真号码: 021-50801800

免费咨询电话: 800-820-8780

网 址: <http://www.xeloda.com.cn>

希罗达®与 Xeloda®为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标