

# 截瘤達錠500毫克

## XELODA TABLETS 500MG

衛署藥輸字 第 022409 號

本藥須由醫師處方使用

版本日期 2023-07-28

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

500 毫克capecitabine

#### 1.2 賦形劑

Lactose anhydrous、Crosscarmellose sodium、Hypromellose、Cellulose microcrystalline、Magnesium stearate、Opadry Pink 03A14380。

#### 1.3 劑型

膜衣錠

#### 1.4 藥品外觀

桃紅色、兩面凸起的橢圓形膜衣錠，一面印有「500」字樣，另一面印有「Xeloda」字樣。

### 2 適應症

乳癌:

Xeloda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。

Xeloda亦可單獨用於對紫杉醇 ( taxane ) 及anthracycline化學治療無效，或無法使用anthracycline治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。

結腸癌或大腸 ( 結腸直腸 ) 癌：

Xeloda 可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。

Xeloda可治療轉移性大腸 ( 結腸直腸 ) 癌病患。

胃癌：

Xeloda合併platinum可使用於晚期胃癌之第一線治療。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

只有具有使用抗腫瘤藥物經驗的合格醫師才可處方Xeloda。

Xeloda錠劑應於飯後30分鐘內與水一起整顆吞服。Xeloda錠劑不可壓碎或切割(見8.3上市後經驗)。如果病人不能整顆吞服Xeloda錠劑，須要壓碎或切割，應該由接受過安全處理細胞毒性藥物之訓練的專業人員來進行(見15其他)。如果出現病情惡化的現象或無法耐受的毒性反應，即應停止治療。當Xeloda的起始劑量為1250毫克/平方公尺或1000毫克/平方公尺時，依體表面積計算而得的標準劑量及調降劑量分別如表1及表2所示。

建議劑量 ( 見12臨床試驗資料 )：

單一治療

### 結腸癌、結腸直腸癌與乳癌

單獨使用Xeloda做為結腸癌的輔助治療用藥，或做為轉移性結腸直腸癌、或局部晚期或轉移性乳癌的治療用藥時，建議起始劑量為連續14天每天投予兩次1250毫克/平方公尺（早晚各一次，相當於每日總劑量2500毫克/平方公尺），然後停藥7天。對第III期大腸癌病人，建議進行為期6個月的輔助治療。

### 合併治療

#### 結腸癌、結腸直腸癌及胃癌

合併治療時(除併用irinotecan外)，Xeloda的建議起始劑量應降低為800至1000毫克/平方公尺，每天兩次，連續14天，之後休息7天；或625毫克/平方公尺，每天兩次，連續給予（見12臨床試驗資料）。

當與irinotecan (XELIRI)合併治療時，Xeloda的建議起始劑量為800毫克/平方公尺，每天兩次，連續14天，之後休息7天，每3週為一療程，並於每個療程第1天給予irinotecan 200毫克/平方公尺（見12臨床試驗資料）。

將生物製劑加入併用療程中時，不影響Xeloda的起始劑量。

對接受Xeloda加cisplatin合併治療的病人，依照cisplatin產品說明書的指示，應於投予cisplatin之前即開始給予前置藥物，以維持適當的水份及防止嘔吐。對接受Xeloda加oxaliplatin合併治療的病人，建議應依照oxaliplatin產品說明書給予止吐劑之前置藥物。針對第三期結腸癌病人的輔助治療，建議持續6個月。

### 乳癌

與docetaxel併用於治療轉移性乳癌時，Xeloda的建議起始劑量為連續14天每天投予兩次1250毫克/平方公尺，然後停藥7天，並每3週一次以1小時的時間靜脈輸注75毫克/平方公尺的docetaxel。對接受Xeloda加docetaxel合併治療的病人，依照docetaxel產品說明書的指示，應於投予docetaxel之前即開始以口服皮質類固醇（如dexamethasone）進行前置治療。

### 劑量的計算方式

表1 依照體表面積計算之Xeloda（1250毫克/平方公尺之起始劑量）之標準及調降劑量

	劑量1250毫克/平方公尺（每天兩次）				
	全劑量 1250毫克/平方公尺	每次服用之150毫克錠劑數量及/或 500毫克錠劑數量（每次早晚投 予）		調降後之劑 量（75%） 950毫克/平 方公尺	調降後之劑 量（50%） 625毫克/平 方公尺
體表面積（ 平方公尺）	每次服用之劑 量（毫克）	150毫克	500 毫克	每次服用之 劑量 （毫克）	每次服用之 劑量 （毫克）
≤ 1.26	1500	-	3	1150	800
1.27 - 1.38	1650	1	3	1300	800
1.39 - 1.52	1800	2	3	1450	950
1.53 - 1.66	2000	-	4	1500	1000
1.67 - 1.78	2150	1	4	1650	1000

1.79 - 1.92	2300	2	4	1800	1150
1.93 - 2.06	2500	-	5	1950	1300
2.07 - 2.18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2.19	2800	2	5	2150	1450

表 2 依照體表面積計算之Xeloda ( 1000毫克/平方公尺之起始劑量 ) 之標準及調降劑量

體表面積 (平方公尺)	劑量1000毫克/平方公尺 ( 每天兩次 )				
	全劑量 1000毫克/平方公尺	每次服用之150毫克錠劑數量及/或500毫克錠劑數量 ( 每次早晚投予 )		調降後之劑量 ( 75% ) 750毫克/平方公尺	調降後之劑量 ( 50% ) 500毫克/平方公尺
	每次服用之劑量 ( 毫克 )	150毫克	500 毫克	每次服用之劑量 ( 毫克 )	每次服用之劑量 ( 毫克 )
≤ 1.26	1150	1	2	800	600
1.27 - 1.38	1300	2	2	1000	600
1.39 - 1.52	1450	3	2	1100	750
1.53 - 1.66	1600	4	2	1200	800
1.67 - 1.78	1750	5	2	1300	800
1.79 - 1.92	1800	2	3	1400	900
1.93 - 2.06	2000	-	4	1500	1000
2.07 - 2.18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2.19	2300	2	4	1750	1100

### 治療期間劑量調整

一般：

由於Xeloda治療所引起的毒性可利用症狀治療和/或調整劑量 ( 中斷治療或降低劑量 ) 來控制。一旦劑量調降，之後就不可再增加劑量。

若治療醫師認為毒性不太可能變成嚴重或具生命威脅性，如禿髮、味覺改變、指甲改變，便可以相同劑量持續治療，而毋須降低劑量或中斷治療。

病人應被告知如果發生中度或重度毒性時應立即中斷Xeloda的治療。因毒性而略過的Xeloda劑量不應補齊。下表為依毒性所建議的調整劑量。

表3 Xeloda治療劑量降低計畫表 ( 3週療程或連續療程 )

毒性分級*	治療週期間之劑量調整	下個治療週期時之劑量調整/劑量 ( 起始劑量的% )
• 第1級	維持劑量	維持劑量
• 第2級		
第一次出現	中斷治療，直到緩解至0-1級	100%
第二次出現		75%
第三次出現		50%
第四次出現	永久停用	不適用
• 第3級		
第一次出現	中斷治療，直到緩解至0-1級	75%
第二次出現		50%
第三次出現	永久停用	不適用
• 第4級		
第一次出現	永久停用 或 在醫師認為繼續治療仍有利病人的情況下，應中斷治療 直至緩解至0-1級後再回復治療	50%
第二次出現	永久停用	不適用

\* 依據National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group ( NCIC CTG ) 常見毒性分級 ( 第一版 )，或美國國家癌症機構 ( US National Cancer Institute ) 之癌症治療評估計畫 ( Cancer Therapy Evaluation Program ) 中的Common Terminology Criteria for Adverse Events ( CTCAE ) ( 第三版 )。針對手足症候群及高膽紅素血症，請見5.1。

血液學：

嗜中性白血球計數基準值 <  $1.5 \times 10^9$ /升且/或血小板計數 <  $100 \times 10^9$ /升的病人不可使用 Xeloda治療。若某一個治療週期中的非預定實驗室評估顯示嗜中性白血球計數下降至低於 $1.0 \times$

10<sup>9</sup>/升，或血小板計數下降至低於75 x 10<sup>9</sup>/升，即應中斷Xeloda的治療。

採用每3週Xeloda療程併用其它藥物出現毒性時的劑量調整方式：

採用每3週Xeloda療程併用其它藥物如果出現毒性，應依據上述表3的指示調整Xeloda的劑量，並依據適當產品說明書的指示調整其它併用藥物的劑量。

在一個治療週期的開始時，若需延後Xeloda或其他藥物的治療時，所有藥品均應同時延後使用，直到所有藥物均符合重新開始治療的條件。

在治療週期中，當治療醫師認為其毒性與Xeloda無關時，應繼續使用Xeloda，而其他藥品的劑量應依據其適當產品說明書加以調整。

若其他藥品必須永久停用時，可在符合重新開始使用Xeloda的條件時再給予Xeloda治療。

該指示適用於所有適應症及所有特殊族群。

採用Xeloda連續療程併用其它藥物出現毒性時的劑量調整方式：

採用Xeloda連續療程併用其它藥物，如果出現毒性反應，應依據上述表3的指示調整Xeloda的劑量，並依據適當產品說明書的指示調整其它併用藥物的劑量。

### 3.3 特殊族群用法用量

特殊族群的劑量調整方式：

小兒使用

尚未建立Xeloda使用於兒童與青少年(<18歲)的安全性與療效。

老年人使用

以Xeloda進行單一治療時，不需要調整起始劑量。然而，與較年輕病人相比較，60歲以上的病人較常出現第3或4級嚴重且與治療相關的藥物不良反應(ADRs)。

當Xeloda與其他抗腫瘤藥物併用時，與較年輕病人相比較，老年病人(≥ 65歲)較常發生第3和第4級的藥物不良反應，且會因為此藥物不良反應導致停藥。建議仔細監測老年病人。

與docetaxel併用治療：在60歲或以上的病人中，觀察到與治療相關的第3或4級藥物不良反應及與治療相關嚴重藥物不良反應之發生率有升高的現象。60歲或以上病人併用Xeloda和docetaxel治療時，建議降低Xeloda的起始劑量至原起始劑量的75% (一天兩次，每次950毫克/平方公尺)。≥60歲的病人在使用起始劑量降低的Xeloda合併docetaxel治療之後，如果未發生任何毒性，可將Xeloda的劑量審慎提高至一天兩次，每次1250毫克/平方公尺。劑量計算請見表1。

腎功能不全：

Xeloda禁用於併有嚴重腎功能不全(基準期肌酸酐清除率低於30毫升/分鐘[依Cockcroft-Gault公式計算而得])的病人。在併有中度腎功能不全(基準期肌酸酐清除率為30-50毫升/分鐘)的病人中，和整體人口相比較，第3或4級不良反應的發生率有升高的現象。在基準期併有中度腎功能不全之病人的Xeloda原起始劑量若為1250毫克/平方公尺，建議將其降低至原起始劑量的75%。在基準期併有中度腎功能不全之病人的原起始劑量若為1000毫克/平方公尺，則不須降低劑量。在基準期併有輕度腎功能不全(肌酸酐廓清率為51-80毫升/分)的病人，並不建議調整起始劑量。如果病人在治療期間發生第2、3或4級藥物不良事件，建議應小心監視並適時中斷治療，然後依上述表3的指示調整後續的劑量。在治療期間，如果計算而得的肌酸酐清除率下降至低於30毫升/分鐘，則應停用Xeloda。這些針對腎功能不全病人的劑量調整建議在採取單一治療及合併治療時都適用(亦請參見上文的「老年人使用」段落)。

肝功能不全：

因肝轉移引起的輕度至中度肝功能不全的病人，不需要調整起始劑量。然而，應仔細監測此類病人(見11藥物動力學特性和6.6肝功能不全)。尚未對嚴重肝功能不全的病人進行試驗。

## 4 禁忌

曾在接受fluoropyrimidine治療之後出現嚴重及未預期的反應；  
對capecitabine或任何賦形劑或fluorouracil過敏；  
Xeloda禁用於已知dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)活性完全缺乏之病人(見5.1警語/注意事項)；  
懷孕或正在餵哺母乳；  
併有重度白血球減少症、嗜中性白血球減少症或血小板減少症的病人；  
併有重度肝功能不全的病人；  
併有重度腎功能不全（肌酸酐清除率低於30毫升/分鐘）的病人；  
正在使用sorivudine或其化學類似物（如brivudine）治療（見7交互作用）；  
若存有合併療法中之任一藥物的使用禁忌，即不可使用該藥物。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

劑量限制性毒性包括腹瀉、腹痛、噁心、口腔炎及手足症候群（手足皮膚反應，掌足紅腫疼痛）。大部份的不良反應皆可逆轉，並且不須永久停止治療，但可能必須暫時停藥或降低劑量。  
腹瀉：對出現重度腹瀉的病人，應小心監視，如果出現脫水現象，即應補充水份及電解質。可使用標準的止瀉藥物（如loperamide）。NCIC CTC第2級腹瀉的定義為每日解便次數增加4至6次或夜間解便，第3級腹瀉的定義為每日解便次數增加7至9次或有失禁及吸收不良的現象。第4級腹瀉的定義為每日解便次數增加≥10次，或大量出血性腹瀉，或必須進行注射支持治療。應視需要降低劑量（見3.1用法用量）。

脫水：應預防發生脫水，一旦發生應立即處理。病人有厭食、無力、噁心、嘔吐或腹瀉時，可能很快轉變成脫水。

脫水可能引發急性腎衰竭，尤其是在原先腎功能已受損的病人或同時併用Xeloda與已知具有腎毒性的藥物時。曾有此情況下造成腎衰竭而最終導致死亡的案例報告(見8.3上市後經驗)。

如發生2級（或更高）脫水，應立即中斷Xeloda的治療並處理脫水現象。直到病人恢復，並且已改善或控制好任何會促使脫水的原因，才可再開始治療。如有需要的話，應依照造成脫水的不良事件調整劑量（參見3.1用法用量）。

手足症候群（又稱手足皮膚反應或掌足紅腫疼痛或化療引起之肢端紅斑）：持續或重度（第2級以上）之手足症候群，最終可能造成指紋消失，影響病人身分辨識。

第1級手足症候群的定義為手部及（或）足部出現麻木、感覺異常/感覺遲鈍、刺痛、無痛腫脹或紅斑的現象及（或）但不影響病人日常活動的不適感。

第2級手足症候群的定義為手部及（或）足部出現疼痛性紅斑及腫脹的現象，及（或）不適感，並會影響病人的日常活動。

第3級手足症候群的定義為手部及（或）足部出現濕性脫皮、潰瘍、起水泡及重度疼痛的現象及（或）會導致病人無法工作或進行日常活動的重度不適感。如果發生2或3級之手足症候群時，應中斷給予Xeloda直至不良事件消除或降至1級為止。對於3級之手足症候群，應降低之後服用Xeloda的劑量。將Xeloda和cisplatin合併使用時，並不建議使用維生素B6（pyridoxine）做為手足症候群的症狀治療用藥或次級預防性治療用藥，因為在已發表的報告中指出，如此可能會降低cisplatin的療效。有部份證據指出，病人接受Xeloda治療時使用dexpantenol可有效預防手足症候群。

心臟毒性：Fluoropyrimidine治療可能與心臟毒性有關，包括心肌梗塞、心絞痛、心律不整、心因性休克、猝死及心電圖變化(包含極罕見的QT波延長之病例)。這些不良反應在有冠狀動脈疾病病史的病人中可能更為常見。在接受Xeloda治療的病人中也曾有發生心律不整(包括心室纖維顫動

、多型性心室性心搏過速 [torsade de pointes] 以及心搏過緩)、心絞痛、心肌梗塞、心臟衰竭及心肌病變的報告。對有重大心臟疾病、心律不整及心絞痛之病史的病人，治療時務必謹慎從事 (見8.1 臨床重要副作用/不良反應)。

低血鈣或高血鈣：曾有在使用Xeloda治療期間發生低血鈣或高血鈣的報告。對原先即有低血鈣或高血鈣問題的病人，治療時務必謹慎從事 (見8.2 臨床試驗經驗)。

中樞或周圍神經系統疾病：對併有中樞或周圍神經系統疾病的病人，例如腦部轉移或神經病變，治療時務必謹慎從事 (見8.2 臨床試驗經驗)。

糖尿病或電解質失調：對併有糖尿病或電解質失調的病人，治療時務必謹慎從事，因為這些問題在使用Xeloda治療期間可能會惡化。

Coumarin衍生抗凝血劑：在一藥物交互作用的試驗中給予單一劑量warfarin，發現S-warfarin的平均AUC值有意義的增加 (+57%)。這些結果推測可能是由於capecitabine抑制細胞色素P450 2C9同功酵素。病人併用Xeloda和口服coumarin-衍生抗凝血劑治療時，應密切監測其抗凝血劑反應 (INR或凝血酶原時間) 且依此調整抗凝血劑用量 (見7交互作用)。

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)缺乏症：DPD是主要參與fluorouracil降解之酵素。罕見、和fluorouracil相關的非預期嚴重毒性 (例如：口腔炎、腹瀉、黏膜發炎、嗜中性白血球減少症和神經毒性)，被歸因於與DPD活性缺乏有關。

帶有特定同型合子或特定組合之異型合子DPYD基因突變，導致DPD活性完全缺乏之病人，使用fluorouracil引發嚴重、危及生命或致命之不良反應的風險最高。因尚無任何劑量已被證實可安全用於DPD 活性完全缺乏的病人，故此類病人不應接受fluorouracil治療。(見4禁忌)。

帶有特定異型組合的DPYD變異(例如DPYD \*2A變異)可能導致部分DPD活性缺乏，此類病人使用fluorouracil治療時會增加嚴重毒性的風險。對於DPD活性部分缺乏，但考量其他非fluoropyrimidine治療的適用性後，認為使用益處大於風險的病人，治療需要格外謹慎，初始劑量須大幅降低，而後頻繁監測並依據毒性調整劑量。

應根據所在地之可取得性和現行規範考慮進行DPD活性缺乏的檢測。

有DPD缺乏但未被發現或特定DPYD變異檢測呈陰性的病人以capecitabine治療時，可能會發生危及生命的毒性(症狀表現如同急性用藥過量)。若發生第2至4級急性毒性，必須立即停止治療。應根據觀察到的毒性出現時間、持續時間和嚴重度進行臨床評估，並考量是否永久停藥(見9過量)。

眼科併發症：應小心監測病人是否出現眼睛併發症，包括角膜炎與其他角膜疾患，尤其是曾有眼科病史的病人，更應特別注意。臨床情況有需要時，應開始眼科疾病的治療。

嚴重皮膚反應：Xeloda 可能引發重度皮膚反應，如史蒂文斯 – 強生症候群(Stevens-Johnson syndrome，簡稱SJS)與毒性表皮壞死溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis，簡稱TEN) (見8.3上市後經驗)。當病人發生重度皮膚反應且可能是因使用Xeloda治療而引起時，應永久性停用Xeloda。

由於本品的賦形劑中含有無水乳糖，因此，併有半乳糖不耐症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳疾病的病人不可使用本品。

### 5.3 操作機械能力

Xeloda會對駕駛及機械操作的能力產生中度的影響。若病人於Xeloda治療期間出現暈眩、疲倦和/或噁心等藥物不良反應，應告知病人駕駛或使用機器時務必小心(見8.2 臨床試驗經驗)。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

目前尚無任何針對孕婦使用capecitabine的試驗；不過，還是應假設對孕婦使用capecitabine可能會導致胎兒傷害。在動物生殖毒性試驗中，投予capecitabine會導致胚胎死亡和畸胎。此結果

為fluoropyrimidine衍生物的預期反應。懷孕期間應禁止使用Xeloda (見10.3 臨床前安全性資料：生殖毒性)。若病人在懷孕期間使用Xeloda，或在接受Xeloda期間懷孕，必須向其說明胎兒可能面臨的傷害。

## 6.2 哺乳

目前並不確知Xeloda是否會分泌進入人類的乳汁。尚無研究評估Xeloda對於乳汁製造之影響，或其是否會進入人類乳汁。在授乳小白鼠給予單次口服Xeloda的研究，在乳汁中可檢出大量的capecitabine代謝物。由於對哺乳期嬰兒傷害的可能性仍未知，在Xeloda治療期間和接受最後一劑後的2週內，應停止哺餵母乳。

## 6.3 有生育能力的女性與男性

### 生育力

根據動物研究的證據，Xeloda可能會傷害具有生育能力的女性與男性的生育力 (見10.3 臨床前安全性資料：生殖毒性、生育力損害)。

### 避孕

#### 女性

應建議具有生育能力的女性在接受Xeloda治療時避免懷孕。治療期間和接受最後一劑Xeloda後6個月內應採用有效的避孕方法。若病人在接受Xeloda時懷孕，則必須向其說明對胎兒可能的傷害。

#### 男性

根據對基因毒性的了解，男性病人有具生育能力之女性伴侶時，在治療期間和接受最後一劑Xeloda後的3個月內，應使用有效的避孕方法。

## 6.6 肝功能不全

在缺乏肝功能不全病人中之安全性與療效相關資料的情況下，對併有輕至中度肝功能障礙的病人，不論是否出現肝轉移現象，使用Xeloda時皆應謹慎監測病人。若膽紅素值因治療而增高至大於 $3.0 \times \text{ULN}$ 時或肝臟轉胺酶 (ALT、AST) 因治療而增高至大於 $2.5 \times \text{ULN}$ 時，應立即中斷Xeloda的治療，當膽紅素降低至小於等於 $3.0 \times \text{ULN}$ 時或肝臟轉胺酶降低至等於小於 $2.5 \times \text{ULN}$ 時，可再重新以Xeloda單一療法開始治療。

Xeloda與經由細胞色素P450 2C9代謝之藥物併用時應謹慎，例如warfarin或phenytoin。病人接受Xeloda和口服coumarin衍生抗凝血劑併用治療時，應密切監測其抗凝血劑反應(INR或凝血酶原時間)，並依此調整抗凝血劑用量。同時服用phenytoin和Xeloda的病人，應定期監測phenytoin血漿濃度的增加 (見7交互作用)。

## 6.7 腎功能不全

併有中度腎功能不全 (肌酸酐清除率為30-50毫升/分鐘) 的病人中，和整體人口相比較，第3或4級不良反應的發生率有升高的現象 (見3.3 特殊族群用法用量及4禁忌)。

## 7 交互作用

目前僅曾針對成人進行過交互作用試驗。

### 與其它藥品的交互作用：

細胞色素 P-450 2C9 受質：除 warfarin 之外，不曾進行過 capecitabine 與其他 CYP2C9 受質的藥物交互作用正式研究。Capecitabine 與 2C9 受質 (如 phenytoin) 併用時應格外小心。

Coumarin衍生抗凝血劑：病人若同時服用Xeloda及coumarin衍生抗凝血劑，例如warfarin及phenprocoumon，曾有凝血參數值改變和/或出血的報告。這些反應發生在Xeloda開始治療後幾天

內至幾個月後，甚至有少數病例是於停用Xeloda後一個月內發生。在一臨床藥物動力學交互作用的試驗中，發現在給予warfarin單次劑量20毫克後，Xeloda會增加S-warfarin的AUC值57% 並伴隨INR值增加91%。這些結果顯示交互作用可能是由於capecitabine對細胞色素P450 2C9同功酵素系統之抑制作用。同時服用coumarin衍生的抗凝血劑和Xeloda的病人應定期接受監測以便發現凝血參數值 (PT或INR) 的改變，且依此調整抗凝血劑用量(見5.1 警語/注意事項)。

Phenytoin：在合併使用Xeloda與phenytoin期間曾有因phenytoin血漿中濃度升高而發生phenytoin中毒症狀的個例報告。不曾進行過 capecitabine 與phenytoin藥物交互作用之正式研究，然而產生交互作用之機轉推測是capecitabine對細胞色素P450 2C9同功酵素系統之抑制作用(見Coumarin衍生抗凝血劑)。對同時使用phenytoin與Xeloda的病人，應定期監測是否出現phenytoin血漿中濃度升高的現象。

Leucovorin (Folinic acid)：一項合併使用Xeloda與folinic acid的試驗顯示，folinic acid對Xeloda及其代謝物的藥物動力學並不會造成任何重大的影響。不過，folinic acid會影響Xeloda的藥效學表現，且其毒性會因folinic acid而增強。

Brivudine及其類似物 (sorivudine)：曾有報導brivudine及其類似物(sorivudine)和fluorouracil間有臨床上具意義的藥物交互作用，是導因於sorivudine及brivudine會抑制DPD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，本藥品不可與sorivudine及brivudine併用 (見4禁忌)。在結束使用sorivudine及brivudine和開始使用本藥品治療間，必須至少要有4星期的等待期。在使用完本藥品最後一劑後24小時可以開始sorivudine及brivudine。

制酸劑：含有氫氧化鋁及氫氧化鎂的制酸劑對Xeloda在癌症病人中藥動學的影響曾被研究。結果顯示capecitabine及其中一個代謝物 (5'-DFCR) 的血漿濃度有些微增加，但對三個主要代謝物 (5'-DFUR、5-FU及FBAL) 沒有影響。

Allopurinol：曾有觀察到5-FU與allopurinol發生交互作用；5-FU的療效可能會因而降低。應避免將allopurinol和Xeloda併用。

Oxaliplatin：將capecitabine與oxaliplatin併用或與oxaliplatin及bevacizumab併用時，capecitabine或其代謝物、游離鉑或全鉑的曝藥量皆未出現具臨床意義的差異。

Bevacizumab：在oxaliplatin存在的情況下，bevacizumab對capecitabine或其代謝物的藥物動力學參數都不會造成任何具臨床意義的影響。

食物交互作用：雖然與食物併服會降低capecitabine的吸收速率 (見11藥物動力學特性)，然而在所有臨床試驗中，病人都是於用餐後30分鐘內服用Xeloda。由於目前的安全性與療效數據都是在與食物併服的情況下所獲得的結果，因此建議將Xeloda與食物一起服用。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 特定不良反應的敘述

手足症候群 (見5.1警語/注意事項)：

在每3週為一個療程，第一天到第十四天的連續14天每天投予兩次capecitabine劑量1250毫克/平方公尺的capecitabine單一療法試驗 (包含結腸癌之輔助性療法、轉移性結腸直腸癌及乳癌治療) 中，觀察到所有等級之HFS的發生頻率為53%至60%，且在使用capecitabine/docetaxel治療轉移性乳癌試驗組觀察到發生頻率為63%。在每3週為一個療程，第一天到第十四天的連續14天每天投予兩次capecitabine劑量1000毫克/平方公尺的capecitabine合併療法觀察到所有等級之HFS的發生頻率為22%至30%。

一個結合14個臨床試驗，共4700名以上的病人使用capecitabine單一療法或合併使用capecitabine與不同化學療法治療多樣性的適應症 (結腸癌、結腸直腸癌、胃癌和乳癌) 的統合

分析資料顯示，在開始以capecitabine治療平均239天[95% CI 201, 288]後，有2066名病人（43%）發生HFS（所有等級）。統合所有的臨床試驗，下列共同變異因子對增加HFS發生的風險有統計學上顯著的相關性：capecitabine起始劑量增加（克）、capecitabine累積劑量減少（0.1\*公斤）、最初6個星期的相對劑量強度增加、使用期間增長（星期）、年紀增長（以10年增加計）、女性，和在基準期有良好的ECOG表現狀態（0 v.s ≥1）。

腹瀉（見5.1警語/注意事項）：

Xeloda可能會引發腹瀉，有最高達50%的病人曾出現腹瀉。

一個結合14個臨床試驗，共4700名以上病人使用capecitabine的統合分析結果顯示，下列共同變異因子對增加發生腹瀉的風險有統計學上明顯的相關性：capecitabine起始劑量增加（克）、使用期間增長（星期）、年齡增長（以10年增加計）和女性。下列共同變異因子對降低發生腹瀉的風險有統計學上明顯的相關性：capecitabine累積劑量增加（0.1\*公斤）和最初6個星期相對劑量強度增加。

心臟毒性（見5.1警語/注意事項）：

除了表4與表5所述的藥物不良反應以外，根據7個臨床試驗包括949名病人的臨床安全性資料進行綜合分析（用於治療轉移性結腸直腸癌和轉移性乳癌的2個第三期和5個第2期的臨床試驗），下列為與Xeloda單一療法有關之發生率低於0.1%的藥物不良反應：心肌病變、心臟衰竭、猝死和心室性期外收縮。

腦病變：

除了表4與表5所述的藥物不良反應以外，根據上述7個臨床試驗的臨床安全性資料進行綜合分析，腦病變與Xeloda單一療法的使用有關，且發生率低於0.1%。

特殊族群

老年人（見3.3特殊族群用法用量）：

由一個Xeloda單一療法治療60歲（含）以上病人的安全性資料分析，以及一個Xeloda與docetaxel合併治療的分析結果顯示，60歲（含）以上病人發生治療相關的第3、第4級不良反應及與治療相關的嚴重不良反應之發生率較60歲以下病人高。相較於60歲以下病人，60歲（含）以上病人以Xeloda與docetaxel合併治療時亦有較多病人因為不良反應而提早退出治療。

一個結合14個臨床試驗，共4700名以上病人使用capecitabine的統合分析結果，年齡增長（以10年增加計）對增加HFS和腹瀉的風險及降低嗜中性白血球減少症的風險有統計上明顯的相關性。

性別：

一個結合14個臨床試驗，共4700名以上病人使用capecitabine的統合分析結果顯示，女性對增加HFS和腹瀉的風險及降低嗜中性白血球減少症的風險有統計上明顯的相關性。

腎功能不全病人（見3.3特殊族群用法用量、6.7腎功能不全及11藥物動力學特性）：

一個使用Xeloda單一療法（結腸直腸癌）病人的安全性資料分析顯示，在基準期有腎功能不全病人發生治療第3及4級不良反應之發生率較正常腎功能病人高（無腎功能不全的病人為36%，人數268；輕度者為41%，人數257；及中度者為54%，人數59）（見11藥物動力學特性）。相較於無腎功能不全或輕度腎功能不全病人劑量減少的發生率（分別為33%和32%），中度腎功能不全病人的發生率較高（44%）。相較於無腎功能不全或輕度腎功能不全病人提早退出治療的發生率（分別為5%和8%），中度腎功能不全病人的發生率較高（21%，在前2期療程內）。

## 8.2 臨床試驗經驗

安全性概況

Xeloda的整體安全性概況是建立於3000名以上的病人以Xeloda單一療法或合併使用不同化學療法治療多樣的適應症。以Xeloda單一療法用於轉移性乳癌、轉移性大腸癌以及結腸癌之輔助性療

法其安全性概況是相當的。關於主要試驗的細節，包括試驗設計及主要的療效結果，請參照12臨床試驗資料。

最常被通報及/或具臨床意義的治療相關藥物不良反應 ( ADRs ) 為胃腸道異常 ( 特別是腹瀉、噁心、嘔吐、腹痛、口腔炎 )、手足症候群 ( 掌足紅腫疼痛 )、疲倦、無力、厭食、心臟毒性、先前已有腎功能不全之腎功能障礙加重，及血栓/栓塞。

不良反應摘要表

試驗主持人認為與Xeloda的使用可能、很可能或不太可能相關的藥物不良反應列於表

4 ( Xeloda單一療法 ) 和表5 ( Xeloda併用不同化學療法於多樣的適應症 )。藥物不良反應之發生頻率的表示方式如下：極常見 (  $\geq 1/10$  )、常見 (  $\geq 1/100$ ， $< 1/10$  ) 和不常見

(  $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$  )，罕見 (  $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$  )，極罕見 (  $< 1/10,000$  )。各個發生頻率分欄中的藥物不良反應乃是依照其嚴重程度由重往輕列出。

Xeloda單一療法：

表4所列與Xeloda單一療法治療相關的藥物不良反應是依據三項包含超過1900名病人的主要試驗 ( 試驗M66001，SO14695和SO14796 ) 的安全性資料進行綜合分析。根據進行綜合分析所獲得的整體發生率將藥物不良反應納入適當的發生頻率分欄。

表4 單獨使用Xeloda治療的病人所發生之相關藥物不良反應的摘要說明

身體系統	極常見	常見	不常見
	所有等級	所有等級	嚴重且 ( 或 ) 具生命威脅性 ( 第3-4級 ) 或被認為與醫學相關
感染與寄生蟲侵染	-	疱疹病毒感染 鼻咽炎 下呼吸道感染	敗血症 泌尿道感染 蜂窩性組織炎 扁桃腺炎 咽炎 口腔念珠菌症 流行性感冒 胃腸炎 黴菌感染 感染 牙齒膿腫
良性、惡性及未分類的腫瘤	-	-	脂肪瘤
血液與淋巴系統異常	-	嗜中性白血球減少症 貧血	發燒性嗜中性白血球減少症 全血球減少症 顆粒性白血球減少症 血小板減少症 白血球減少症 溶血性貧血

			國際標準化比值(INR)升高/凝血酶原時間延長
免疫系統異常	-	-	過敏
代謝及營養異常	厭食	脫水 食慾降低 體重減輕	糖尿病 低血鉀 食慾失調 營養失調 高三酸甘油脂血症
精神異常	-	失眠 憂鬱	意識混亂 恐慌發作 憂鬱情緒 性慾降低
神經系統異常	-	頭痛 昏睡 暈眩 感覺異常 味覺失調	失語 記憶力減弱 運動失調 暈厥 平衡障礙 感覺障礙 末梢神經病變
眼睛異常	-	淚液分泌增加 結膜炎 眼睛刺激感	視力降低 複視
耳朵及內耳異常	-	-	眩暈 耳朵疼痛
心臟異常	-	-	不穩定型心絞痛 心絞痛 心肌缺血 心房纖維顫動 心律不整 心跳過速 竇性心跳過速 心悸
血管異常	-	血栓靜脈炎	深部靜脈血栓 高血壓 瘀斑 低血壓 熱潮紅 四肢發冷
呼吸道、胸腔及縱	-	呼吸困難	肺栓塞

膈異常		流鼻血 咳嗽 流鼻水	氣胸 咯血 氣喘 活動時呼吸困難  腸阻塞 腹水 腸炎 胃炎 吞嚥困難 下腹痛 食道炎 腹部不適 胃食道逆流疾病 結腸炎 血便
胃腸道異常	腹瀉 嘔吐 噁心 口腔炎 腹痛	胃腸出血 便秘 上腹痛 消化不良 脹氣 口乾	
肝膽異常	-	高膽紅素血症 肝功能檢測異常	黃疸
皮膚及皮下組織異常	掌足紅腫疼痛症候群*	皮疹 禿髮 紅斑 皮膚乾燥 搔癢 皮膚色素沉著過度 斑疹 皮膚脫屑 皮膚炎 色素沉著疾病 指甲疾病	水泡 皮膚潰瘍 皮疹 蕁麻疹 光敏感反應 手掌紅斑 顏面腫脹 紫癍 放射線回憶症候群 (Radiation recall syndrome)
肌肉骨骼及結締組織異常	-	四肢疼痛 背痛 關節痛	關節腫脹 骨骼疼痛 顏面疼痛 肌肉骨骼僵硬 肌肉無力
腎臟及泌尿系統異常	-	-	腎盂積水 尿失禁 血尿 夜尿 血中肌酸酐增加

生殖系統及乳房異常	-	-	陰道出血
全身性疾病與投藥部位症狀	疲倦 無力	發燒 末梢水腫 不適 胸痛	水腫 寒顫 流行性感冒樣症狀 僵直(Rigors) 體溫升高

\* 根據上市後經驗，持續或重度之掌足紅腫疼痛症候群，最終可能造成指紋消失(見5.1 警語/注意事項)。

### Xeloda合併療法：

表5所列表為依據3000名以上病人的安全性資料所得，合併使用Xeloda與不同化學療法治療多樣的適應症所通報的藥物不良反應。藥物不良反應納入適當的發生頻率分欄（極常見和常見）是根據在任何主要臨床試驗中有較高發生率和僅納入當採用Xeloda單一療法時所見之不良反應以外的不良反應，或是所列入之發生頻率分欄比採用Xeloda單一療法時有較高的不良反應（見表4）。以Xeloda合併療法所見的不常見藥物不良反應和採用Xeloda單一療法時或採用併用藥物單一療法時（參見各項併用藥物的文獻及/或產品說明書）所見的藥物不良反應大致相同。

其中部分不良反應為所併用之化學治療藥物（例如：docetaxel或oxaliplatin所見的末梢感覺神經病變或bevacizumab所見的高血壓）反應；然而，不能排除Xeloda治療導致這些不良反應惡化的可能性。

**表5 使用Xeloda合併治療之病人所通報的相關藥物不良反應的摘要說明，但僅列出採用Xeloda單一療法時所見之不良反應以外的不良反應，或是所列入之發生頻率分欄較採用Xeloda單一療法時高的不良反應**

身體系統	極常見	常見
	所有等級	所有等級
感染與寄生蟲侵染	-	帶狀皰疹、泌尿道感染、口腔念珠菌症、上呼吸道感染、鼻炎、流行性感冒、+感染、口腔皰疹
血液與淋巴系統異常	+嗜中性白血球減少症、+白血球減少症、+貧血、+發燒性嗜中性白血球減少症、血小板減少症	骨髓抑制，+發燒性嗜中性白血球減少症
免疫系統異常	-	過敏
代謝及營養異常	食慾降低	低血鉀、低血鈉、低血鎂、低血鈣、高血糖
精神異常	-	睡眠障礙、焦慮

神經系統異常	味覺障礙、感覺異常及感覺失調、末梢神經病變、末梢感覺神經病變、頭痛	神經病變、顫抖、神經痛、過敏反應、感覺遲鈍
眼睛異常	淚液分泌增加	視覺疾病、眼睛乾澀、眼睛疼痛、視覺受損、視覺模糊
耳朵及內耳異常	-	耳鳴、聽力減退
心臟異常	-	心房纖維性顫動、心肌缺血/梗塞
血管異常	下肢水腫、高血壓、+ 栓塞及血栓形成	潮紅、低血壓、高血壓危象、熱潮紅、靜脈炎
呼吸道、胸腔及縱膈異常	喉嚨痛、咽頭感覺異常	打嗝、咽喉疼痛、發聲困難
胃腸道異常	便秘、消化不良	上胃腸道出血、口腔潰瘍、胃炎、腹脹、胃食道逆流疾病、口腔疼痛、吞嚥困難、直腸出血、下腹痛、口腔感覺異常、口腔感覺遲鈍、口腔感覺降低、腹部不適
肝膽異常	-	肝功能異常
皮膚及皮下組織異常	脫髮、指甲疾病	多汗、紅疹、蕁麻疹、夜間盜汗
肌肉骨骼及結締組織異常	肌痛、關節痛、四肢疼痛	下顎疼痛、肌肉痙攣、牙關緊閉、肌肉無力
腎臟及泌尿系統異常	-	血尿、蛋白尿、腎肌酸酐清除率降低、排尿困難
全身性疾病與投藥部位症狀	發燒、虛弱、+ 昏睡、溫度耐受不良	黏膜發炎、四肢疼痛、疼痛、寒顫、胸痛、流行性感冒樣症狀、+ 發燒、輸注相關反應、注射部位反應、注射部位疼痛、輸注部位疼痛
損傷、中毒及手術併發	-	挫傷

+ 各項發生頻率是依據所有等級之藥物不良反應統合所得。“+”標記者，其發生頻率是依據第3、4級之藥物不良反應計算所得。藥物不良反應是根據任一主要的合併療法臨床試驗所得之最高發生率被納入分類欄。

### 8.3 上市後經驗

根據自發性個案報告與文獻案例，在Xeloda上市後的使用經驗曾發現下列之藥物不良反應，依MedDRA中的系統器官分類列出藥物不良反應，並且根據以下慣例預估每種藥物不良反應相對的頻率類別：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100至< 1/10)；及不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)；未知(無法自現有資料估算)。

表6 上市後使用Xeloda曾報告不良反應事件之摘要

身體系統	罕見	極罕見	未知
腎臟及泌尿系統異常	脫水性續發之急性腎衰竭，其中含有致死案例 (見6.7 腎功能不全)		
神經系統異常			毒性腦白質病(Toxic leukoencephalopathy)
心臟異常	心室纖維性顫動、QT波延長、多型性心室性心搏過速(Torsade de pointes)、心搏過緩、血管痙攣(Vasospasms)		
肝膽異常		肝臟衰竭、膽汁鬱積性肝炎	
代謝及營養異常			高三酸甘油酯血症
皮膚及皮下組織異常	表皮紅斑性狼瘡	嚴重皮膚反應，如史蒂文斯-強生症候群與毒性表皮壞死溶解症(見5.1 警語/注意事項)	
眼睛異常		淚管狹窄、角膜疾患、角膜炎、點狀角膜炎	
免疫系統異常			血管性水腫*

\*此種亞型的過敏反應 (見8.2 臨床試驗經驗，Xeloda合併療法) 在上市後的環境中被通報過。

暴露於壓碎或切割的Xeloda錠劑：

暴露於壓碎或切割的Xeloda錠劑情況下，曾有下列藥物不良反應被通報：眼部刺激感、眼部腫脹、皮疹、頭痛、感覺異常、腹瀉、噁心、胃腸刺激和嘔吐。

## 9 過量

急性過量的徵狀包括噁心、嘔吐、腹瀉、黏膜炎、胃腸刺激及出血和骨髓抑制。

過量的醫療處理應包括慣例的治療性和支持性醫療處理，以改善當時出現的臨床症狀和避免可能的併發症。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

藥理治療分類：細胞抑制劑（抗代謝藥物），ATC代碼：L01BC06

Capecitabine為不具細胞毒性的fluoropyrimidine carbamate成分，其功用為做為具細胞毒性之5-fluorouracil（5-FU）的口服前驅物。

證據顯示，5-FU合成途徑中的代謝會阻斷去氧尿嘧啶核苷酸（deoxyuridylic acid）轉化成胸腺嘧啶核苷酸（thymidylic acid）時的甲基化反應，從而干擾去氧核糖核酸（DNA）的合成。5-FU的涉入也會導致RNA與蛋白質的合成受到抑制。由於DNA與RNA都是細胞分裂與生長所不可缺的要素，因此，5-FU的作用可能是造成胸腺嘧啶不足，從而誘使細胞的生長及死亡失去平衡。DNA與RNA缺乏的影響在增生速度較快及以較快之速度代謝5-FU的細胞中最为明顯。

### 10.2 藥效藥理特性

Capecitabine會被數個酵素催化步驟所活化（見11藥物動力學特性）。在腫瘤組織中發現的胸腺嘧啶磷酸化酶（thymidine phosphorylase，ThyPase）便是和最終轉化成5-FU之作用有關的酵素，但此酵素亦可見於正常的組織，只是濃度通常較低。以人類癌症異種移植模型所進行的試驗顯示，capecitabine與docetaxel併用會產生協同作用，這可能和docetaxel會對胸腺嘧啶磷酸化酶產生向上調節作用有關。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### **致癌性**

在一項為期兩年的小鼠致癌性研究中，並未發現任何顯示capecitabine具有致癌性的證據。

#### **基因毒性**

以細菌（Ames試驗）或哺乳類動物之細胞（中國倉鼠V79/HPRT基因突變分析）所進行的體外試驗顯示，capecitabine並不具基因突變。不過，和其它的核苷類似物（即5-FU）一樣，capecitabine在人類的淋巴球中會呈現染色體傷害性（體外試驗），在小鼠骨髓微核試驗中也有呈陽性反應的傾向（活體試驗）。

#### **生殖毒性**

於器官形成時期，口服給予懷孕小鼠198 mg/kg/day劑量的capecitabine，會引起畸形和胚胎致死。在另一個藥物動力學研究中，說明這個劑量在小鼠所產生之5'-DFUR AUC值約是給予病人每日建議劑量AUC值的0.2倍。於器官形成時期，給予懷孕母猴口服90 mg/kg/day劑量的capecitabine，會導致胎兒死亡。該劑量產生的5'-DFUR AUC值，約為給予病人每日建議劑量AUC值的0.6倍。

#### **生育力損害**

一項關於小鼠生育能力和一般繁殖表現的研究中，口服760 mg/kg/day劑量的capecitabine即會干擾發情，從而導致雌性生育力下降。在懷孕的小鼠中，胎兒於該劑量下無法存活。對發情期的干擾則是可逆的。在雄性小鼠中，該劑量引起睪丸退化性的變化，包括精母細胞和精子細胞數量的減少。在另一項藥物動力學研究中，給予小鼠此種劑量所產生的5'-DFUR AUC值，約為給予病人每日建議劑量對應值的0.7倍。

## 11 藥物動力學特性

試驗主持人曾在502-3514毫克/平方公尺/天的劑量範圍內評估過capecitabine的藥物動力學表現。在第1天及第14天所測得的capecitabine、5'-deoxy-5-fluorocytidine（5'-DFCR）與5'-deoxy-5-fluorouridine（5'-DFUR）的藥物動力學參數大致相同。在第14天時，5-FU的AUC高出了30%-35%。將capecitabine的劑量降低之後，由於活性代謝物的非線性藥物動力學特性，5-FU的全身曝

藥量會以高於劑量比例的幅度降低。

### 吸收

口服投予後，capecitabine可快速且廣泛地被吸收，之後大量轉變為代謝物5'-DFCR和5'-DFUR。和食物一起服用時，會減緩capecitabine的吸收速率，但5'-DFUR的曲線下面積 (AUC) 值及其後之代謝物5-FU的曲線下面積 (AUC) 值只受到些微影響。在飯後給予劑量1250毫克/平方公尺，在第14天capecitabine、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU和FBAL的最高血漿濃度 ( $C_{max}$ ，微克/毫升) 分別為4.67、3.05、12.1、0.95和5.46。到最高血漿濃度的時間 ( $t_{max}$ ，小時) 分別為1.50、2.00、2.00、2.00和3.34。AUC<sub>0→∞</sub>值，(微克·小時/毫升) 為7.75、7.24、24.6、2.03和36.3。

### 分佈

體外人類血漿試驗顯示capecitabine、5'-DFCR、5'-DFUR和5-FU的蛋白結合率分別為54%、10%、62%和10%，主要是與白蛋白結合。

### 生物轉化作用 (Biotransformation)

Capecitabine首先由肝臟的carboxylesterase代謝為5'-DFCR，再經由主要位於肝臟和腫瘤組織的cytidine deaminase代謝為5'-DFUR。

胸腺嘧啶磷酸化酶 (ThyPase) 會對5'-DFUR產生進一步的催化活化作用。涉及催化活化作用的酵素主要見於腫瘤組織，但在正常組織中亦可發現，只是濃度通常較低。Capecitabine經過連串的酵素生物轉化作用轉化成5-FU使5-FU在腫瘤組織中形成較高的濃度。就結腸直腸腫瘤而言，形成5-FU的作用似乎大部份都局限於腫瘤基質細胞之中。對結腸直腸癌病人口服投予capecitabine之後，結腸直腸腫瘤組織與相鄰組織中之5-FU濃度的比值為3.2 (範圍為0.9至8.0)。腫瘤組織與血漿中之5-FU濃度的比值為21.4 (範圍為3.9至59.9, n=8)，而健康組織與血漿中之5-FU濃度的比值則為8.9 (範圍為3.0至25.8, n=8)。針對胸腺嘧啶磷酸化酶之活性進行檢測的結果發現，其在主要結腸直腸腫瘤組織中的活性要比相鄰的正常組織高出4倍。免疫組織化學試驗的結果顯示，胸腺嘧啶磷酸化酶似乎大部份都局限於腫瘤基質細胞之中。

5-FU會進一步被二氫嘧啶脫氫酶 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD) 分解成毒性較低的dihydro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>)。二氫嘧啶酶會使嘧啶環裂開，形成5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA)。最後，β-ureido-propionase會將FUPA裂解成α-fluoro-β-alanine (FBAL)，然後經由尿液清除。二氫嘧啶脫氫酶 (DPD) 的活性乃是其中的速率限制步驟。DPD不足可能會導致capecitabine的毒性升高 (見4禁忌與5.1 警語/注意事項)。

### 排除

Capecitabine、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU和FBAL的排除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 分別為0.85、1.11、0.66、0.76和3.23小時。Capecitabine及其代謝物主要都是經由尿液排泄；有95.5%的capecitabine投予劑量可在尿液中檢出。經由糞便排泄的比例極低 (2.6%)。經由尿液排泄的主要代謝物為FBAL，相當於投予劑量的57%。約有3%的投予劑量會以原形藥物的形式經由尿液排泄。

### 合併治療

第一期試驗評估Xeloda對docetaxel或paclitaxel藥動學的影響及反之，顯示Xeloda對docetaxel或paclitaxel藥動學 ( $C_{max}$ 和AUC) 沒有影響，且docetaxel或paclitaxel對5'-DFUR的藥動學也沒有影響。

### 特殊族群的藥物動力學

在505位結腸直腸癌病人給予Xeloda 1250毫克/平方公尺，每天二次治療後，分析其族群的藥動學，發現性別、在基準期是否有肝轉移、Karnofsky Performance status、總膽紅素、血清蛋白、ASAT和ALAT對5'-DFUR、5-FU和FBAL的藥動學並沒有統計學上有意義的影響。因肝臟轉移引起肝功能不全

一項針對因肝臟轉移致使肝功能輕至中度不全之癌症病人所進行的藥物動力學試驗顯示，和肝功能未受損的病人相比較，capecitabine的生體可用率及5-FU的曝藥量可能會升高。未曾進行正式的藥物動力學研究，也未曾收集嚴重肝功能不全病人的群體藥物動力學資料。

#### 腎功能不全

在輕度至嚴重腎功能不全癌症病人的藥動學試驗中，沒有證據顯示肌酸酐清除率對於原型藥和5-FU的藥動學有影響。肌酸酐清除率被發現會影響5'-DFUR（當肌酸酐清除率降低50%時，AUC增加35%）和FBAL（當肌酸酐清除率降低50%時，AUC增加114%）的全身暴露量。FBAL是不具抗分裂增殖活性的代謝物。

#### 老年族群

根據族群的藥動學分析，包括廣泛的病人年齡層（27到86歲）和包括234（46%）位病人超過或等於65歲，發現年齡對5'-DFUR及5-FU的藥動學沒有影響。FBAL的AUC值隨著年齡而增加（年齡增加20%導致FBAL的AUC值增加15%），但此增加似乎是由於腎功能改變所引起（見3.3特殊族群用法用量與11特殊族群的藥物動力學）。

#### 種族因素

連續14天每天口服投予兩次825毫克/平方公尺的capecitabine之後，日裔病人（n=18）中的capecitabine的C<sub>max</sub>與AUC分別要比白種人病人（n=22）低約36%與24%。日裔病人中的FBAL的C<sub>max</sub>與AUC也分別要比白人病人低約25%與34%。目前並不確知這些差異在臨床的意義關聯性。在其它代謝物（5'-DFUR、5'-DFUR與5-FU）的曝藥量方面，並未發現任何明顯差異。

## 12 臨床試驗資料

### 結腸癌與結腸直腸癌：

#### 使用Xeloda單一療法做為結腸癌的輔助治療用藥

一項針對第III期（Dukes' C）結腸癌病人所進行的多中心、隨機、對照性第III期臨床試驗的數據顯示，Xeloda可用以做為結腸癌病人的輔助治療用藥（XACT試驗；M66001）。在這項試驗中，有1987位病人經隨機分組後分別接受Xeloda（以3週為一治療週期，先連續2週每天投予兩次1250毫克/平方公尺的劑量，然後停藥1週，一共治療24週）或5-FU加leucovorin（Mayo Clinic療程：以28天為一治療週期，於第1至5天，每天先靜脈注射20毫克/平方公尺的leucovorin，再靜脈推注（bolus）425毫克/平方公尺的5-FU，一共治療24週）的治療。針對符合計劃書族群進行分析的結果顯示，Xeloda在無惡化存活方面的表現至少和靜脈注射5-FU/LV相當（風險比為0.92；95% CI為0.80-1.06）。在所有接受隨機分組的受試者中，針對Xeloda與5-FU/LV間在無惡化存活與整體存活之差異進行分析的結果顯示，其風險比分別為0.88（95% CI為0.77-1.01；p=0.068）與0.86（95% CI為0.74-1.01；p=0.060）。進行分析時的中位追蹤時間為6.9年。一項事先計畫好的多變項Cox分析顯示Xeloda相對於靜脈推注（bolus）5-FU/LV的優越性。下列因子為此模式的統計分析計畫中事先定義好的納入條件：年齡、手術到隨機分配的時間、性別、CEA的基準值、淋巴結基準值及國別。在所有隨機分配的族群中，相較於5-FU/LV，Xeloda在無惡化存活（風險比0.849；95% CI 0.739 - 0.976；p = 0.0212）及整體存活（風險比0.828；95% CI 0.705 - 0.971；p = 0.0203）皆顯示其優越性。

#### 合併療法做為結腸癌的輔助治療用藥

一項針對第三期（Dukes' C）結腸癌病人的多中心、隨機、對照性第III期臨床試驗（NO16968試驗）的數據顯示，Xeloda與oxaliplatin併用（XELOX）可做為結腸癌的輔助治療用藥。在這項試驗中，944位病人於隨機分組後接受Xeloda（以3週為一治療週期，先連續2週每天投予兩次1000毫克/平方公尺的劑量，然後停藥1週；共24週）併用oxaliplatin（於每3週的第1天以2小時的時間靜脈輸注130毫克/平方公尺）；942位病人於隨機分組後接受靜脈推注（bolus）5-FU和leucovorin。在意圖治療（ITT）族群的無疾病存活（DFS）的主要分析顯示，XELOX明顯優越於5-FU/LV，其風險比為

0.80 · ( 95% CI 0.69; 0.93 ; p=0.0045 ) 。XELOX的三年無疾病存活比率為71% · 5-FU/LV為67% 。次要評估指標無復發存活期 ( RFS ) 的分析結果 ( XELOX比上5-FU/LV : HR=0.78 ; 95% CI 0.67; 0.92 ; p=0.0024 ) 支持了上述結果 。XELOX以0.87的風險比 ( 95% CI 0.72; 1.05 ; p=0.1486 ) 顯示在整體存活期 ( OS ) 上具優越性的傾向 · 此結果說明其死亡風險降低了13% 。XELOX的五年整體存活比率為78% · 比上5-FU/LV的74% 。在意圖治療族群 ( ITT ) 中 · 相較於5-FU/LV單一療法 ( 9% ) · XELOX合併療法組因不良事件而退出治療的比率 ( 21% ) 較高 。中位數為期七年之追蹤中 · XELOX組之無疾病存活期仍顯著較佳 · 風險比為0.80 ( 95% CI 0.69, 0.93; p=0.0038 ) · 而無復發存活期之風險比為0.78 ( 95% CI 0.67, 0.91; p=0.0015 ) 。 XELOX組之七年整體存活率 ( OS rate ) 為73% · 5-FU/LV組則為67% 。在主要分析後2年之額外追蹤結果顯示 · 二組之存活率差異由3%提高至6% 。

#### 單獨使用Xeloda做為轉移性結腸直腸癌的治療用藥

兩項設計完全相同的多中心、隨機、對照性第III期臨床試驗 ( SO14695 ; SO14796 ) 的數據顯示 · Xeloda可用以做為轉移性結腸直腸癌病人的第一線治療用藥 。在這些試驗中 · 共有603位病人於隨機分組後接受Xeloda ( 以3週為一治療週期 · 先連續2週每天投予兩次1250毫克/平方公尺的劑量 · 然後停藥1週 ) 的治療 。另有604位病人於隨機分組後接受5-FU加leucovorin ( Mayo療程 : 以28天為一治療週期 · 於第1至5天 · 每天先靜脈注射20毫克/平方公尺的leucovorin · 再靜脈推注 ( bolus ) 425毫克/平方公尺的5-FU ) 的治療 。在所有接受隨機分組之族群 ( 試驗主持人評估 ) 中的整體客觀反應率為25.7% ( Xeloda ) 與16.7% ( Mayo療程 ) ; p<0.0002 。疾病到達惡化期的中位時間為140天 ( Xeloda ) 與144天 ( Mayo療程 ) 。中位存活時間為392天 ( Xeloda ) 與391天 ( Mayo療程 ) 。目前尚無針對採用Xeloda單一療法治療結腸直腸癌與採用合併療法做為第一線療法進行比較的資料可供參考 。

#### 以合併療法做為轉移性結腸直腸癌的第一線療法

一項多中心、隨機、對照性第III期臨床試驗 ( NO16966 ) 的數據顯示 · Xeloda與oxaliplatin併用或與oxaliplatin及bevacizumab併用可做為轉移性結腸直腸癌的第一線治療用藥 。這項試驗共包含兩個部份 : 一開始的2組試驗部份 · 在這部份是將634位病人隨機分成兩個不同治療組 · 包括XELOX組或FOLFOX-4組 ; 以及後續的2x2多因子部份 · 在這部份是將1401位病人隨機分成四個不同的治療組 · 包括XELOX加安慰劑組、FOLFOX-4加安慰劑組、XELOX加bevacizumab組、以及FOLFOX-4加bevacizumab組 。治療的方式請參見表7 。

**表7 試驗NO16966 ( mCRC ) 中的治療方式**

	治療藥物	起始劑量	療程
FOLFOX-4 或 FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	以2小時的時間靜脈輸注85 毫克/平方公尺	於每2週的第1天投予oxaliplatin
	Leucovorin	以2小時的時間靜脈輸注200毫克/平方公尺	於每2週的第1天及第2天投予leucovorin
	5-Fluorouracil	先靜脈推注400毫克/平方公尺 · 然後以22小時的時間靜脈輸注600毫克/平方公尺	於每2週的第1天及第2天靜脈推注/輸注投予5-fluorouracil
	安慰劑或Bevacizumab	以30-90分鐘的時間靜脈輸注5毫克/公斤	於每2週的第1天在投予FOLFOX-4之前投藥

XELOX 或 XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	以2小時的時間靜脈輸注130毫克/平方公尺	於每3週的第1天投予oxaliplatin 連續2週每天口服兩次capecitabine ( 然後停藥1週 )
	Capecitabine	每天兩次口服1000毫克/平方公尺的劑量	
	安慰劑或Bevacizumab	以30-90分鐘的時間靜脈輸注7.5毫克/公斤	於每3週的第1天在投予XELOX之前投藥
5-Fluorouracil : 於投予leucovorin之後立即靜脈推注			

在符合的病人族群及意圖治療族群中，無惡化存活期的整體比較，相較於含FOLFOX-4的組別，含XELOX的組別顯示其不劣性 ( non-inferiority ) ( 見表8 )。結果顯示，以整體存活而言，XELOX與FOLFOX-4是相等的 ( 見表8 )。XELOX加上bevacizumab比上FOLFOX-4加上bevacizumab是一項事先設定之探索性分析，此治療次族群比較中，XELOX加上bevacizumab的無惡化存活與FOLFOX-4加上bevacizumab相似 ( 風險比1.01 ; 97.5% CI 0.84, 1.22 )。在主要分析時，意圖治療族群的中位追蹤時間為1.5年；後續一年追蹤的數據已涵括在表8中。不過，治療中的PFS分析並未能證實一般PFS與OS分析的結果：XELOX與FOLFOX-4相比較的風險比為1.24，97.5% CI 1.07-1.44。雖然敏感性分析的結果顯示，療程的差異與進行腫瘤評估的時間會影響治療中的PFS分析，但目前尚未找到此項結果的完整解釋。

**表8 試驗NO16966中之不劣性分析的主要療效結果**

主要分析			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV ( EPP*: N=967; ITT**: N=1017 )		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV ( EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017 )	
族群	發生事件之中位時間 ( 天 )		風險比 ( 97.5% CI )
<b>參數：無惡化存活期</b>			
EPP	241	259	1.05 ( 0.94; 1.18 )
ITT	244	259	1.04 ( 0.93; 1.16 )
<b>參數：整體存活期</b>			
EPP	577	549	0.97 ( 0.84; 1.14 )
ITT	581	553	0.96 ( 0.83; 1.12 )
<b>後續一年追蹤</b>			
族群	發生事件之中位時間 ( 天 )		風險比 ( 97.5% CI )
<b>參數：無惡化存活期</b>			
EPP	242	259	1.02 ( 0.92; 1.14 )
ITT	244	259	1.01 ( 0.91; 1.12 )

參數：整體存活期			
EPP	600	594	1.00 ( 0.88; 1.13 )
ITT	602	596	0.99 ( 0.88; 1.12 )

\*EPP=符合的病人族群; \*\*ITT=意圖治療族群

在一項隨機分配、對照、第III期試驗(CAIRO)中，針對轉移性結腸直腸癌病人，研究使用 capecitabine (起始劑量1000 毫克/平方公尺，持續2週，每3週使用1次)併用irinotecan作為第一線藥物治療的效果。820位病人經隨機分配後接受依序治療(n = 410)或合併治療(n = 410)。依序治療係包含以capecitabine做為第一線治療 (每天兩次1250毫克/平方公尺治療14天)、以irinotecan做為第二線治療 (第1天給予350毫克/平方公尺)及合併使用capecitabine (每天兩次1000毫克/平方公尺治療14天)加上oxaliplatin (第1天給予130毫克/平方公尺) 做為第三線治療。合併治療(XELIRI)係以 capecitabine (每天兩次1000毫克/平方公尺的劑量治療14天)併用irinotecan (第1天給予250毫克/平方公尺) 作為第一線治療，以capecitabine (每天兩次1000毫克/平方公尺治療14天)加上oxaliplatin (第1天給予130毫克/平方公尺) 作為第二線治療。所有治療週期均以3週為間隔進行投藥。就第一線藥物治療而言，capecitabine單一治療組中意向治療族群的無惡化存活期中位數為5.8個月(95% CI 5.1- 6.2個月)，XELIRI組為7.8個月(95% CI 7.0至8.3個月；p = 0.0002)。然而，在XELIRI第一線藥物使用期間，胃腸毒性及嗜中性白血球減少症的發生率隨之提高(XELIRI治療及第一線capecitabine治療分別為26%及11%)。

針對轉移性結腸直腸癌病人，先前已在3項隨機分配試驗中，比較XELIRI及5-FU + irinotecan (FOLFIRI)。XELIRI療程為在每3週週期之第1至14天每天兩次投予capecitabine 1000毫克/平方公尺，並於第1天併用irinotecan 250毫克/平方公尺。在其中最大型的試驗(BICC-C)，病人經隨機分配接受開放性FOLFIRI (n = 144)、注射5-FU (mFOLFOX) (n = 145)或XELIRI (n = 141)三種治療之一，並額外經隨機分配接受celecoxib或安慰劑兩者之一的雙盲治療。FOLFIRI組無惡化存活期(PFS)的中位數為7.6個月、mFOLFOX為5.9個月(與FOLFIRI組相較p = 0.004)，而XELIRI組則為5.8個月(p = 0.015)。FOLFIRI組的整體存活期(OS)中位數為23.1個月、mFOLFOX組為17.6個月(p = 0.09)，而XELIRI組則為18.9個月(p = 0.27)。相較於FOLFIRI組，接受XELIRI治療的病人跟使用FOLFIRI者比較時，發生較多的胃腸道毒性(XELIRI組及FOLFIRI組中的腹瀉之發生率分別為48%及14%)。

在EORTC試驗中，病人經隨機分配接受開放性FOLFIRI (n = 41)或XELIRI (n = 44)兩種治療之一，並額外經隨機分配接受celecoxib或安慰劑兩者之一的雙盲治療。相較於FOLFIRI組，XELIRI組的無惡化存活期(PFS)及整體存活期(OS)之中位數均較短(PFS為 9.6個月比5.9個月，OS 為19.9個月比14.8個月)，此外，接受XELIRI療程的病人通報發生腹瀉比率較高(XELIRI組41%，FOLFIRI組5.1%)。

在Skof等人發表的試驗中，病人經隨機分配接受FOLFIRI或XELIRI兩種治療之一。XELIRI組中的整體反應率為49%，FOLFIRI組中則為48% (p = 0.76)。治療結束時，沒有疾病證據的病人比例，在XELIRI組中為37%，在FOLFIRI組中為26%。兩種治療的毒性相似，除了嗜中性白血球減少症，在FOLFIRI組治療的病人，通報比例較高。

Montagnani等人使用上述三項試驗的結果，針對比較FOLFIRI及XELIRI用於mCRC治療之隨機分配試驗，進行整體分析。FOLFIRI組治療後惡化風險顯著降低[風險比：0.76；95% CI：0.62至0.95；P < 0.01]，此結果部分是因為病人對所用的XELIRI療程耐受性不佳。

從隨機分配臨床試驗(Souglakos等人，2012年)得到的資料顯示，比較FOLFIRI + bevacizumab與XELIRI + bevacizumab之治療，其PFS或OS均無顯著差異。病人經隨機分配接受FOLFIRI加上bevacizumab (A組，n = 167)或XELIRI加上bevacizumab (B組，n = 166)。在B組中，XELIRI療程

連續14天每天2次使用capecitabine 1000毫克/平方公尺+第1天投予irinotecan 250毫克/平方公尺。FOLFIRI-Bev組及XELIRI-Bev組的無惡化存活期(PFS)中位數分別為10.0及8.9個月， $p = 0.64$ ；總存活期為25.7及27.5個月， $p = 0.55$ ；而反應率為45.5及39.8%， $p = 0.32$ 。接受XELIRI + bevacizumab治療的病人通報腹瀉、發熱性嗜中性白血球減少症及手足皮膚反應的發生率顯著高於接受FOLFIRI + bevacizumab治療的病人，和顯著較多的治療延遲、劑量調降及停止治療。從一項多中心、隨機分配、對照、第II期試驗(AIO KRK 0604)得到的資料，支持在轉移性結腸直腸癌病人中，每3週以起始劑量800毫克/平方公尺之capecitabine治療2週併用irinotecan及bevacizumab作為第一線藥物。120位病人經隨機分配接受修改後的XELIRI療程，包含capecitabine (每天2次800毫克/平方公尺治療2週，之後休息7天)、irinotecan (每3週於第1天以30分鐘輸注200毫克/平方公尺)及bevacizumab (每3週於第1天以30至90分鐘輸注7.5毫克/公斤)；127位病人經隨機分配接受capecitabine (每天2次1000毫克/平方公尺治療2週，之後休息7天)、oxaliplatin (每3週於第1天以2小時輸注130毫克/平方公尺)及bevacizumab (每3週於第1天以30至90分鐘輸注7.5毫克/公斤)治療。試驗族群平均追蹤26.6個月後，其治療反應如下：

**表9 試驗AIO KRK之主要療效結果**

	<b>XELOX + bevacizumab組</b>  (ITT: N=127)	<b>修改後的XELIRI+ bevacizumab組</b> (ITT: N= 120)	<b>風險比</b> <b>95% CI</b> <b>P值</b>
<b>6個月後的無惡化存活期</b>			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
<b>無惡化存活期中位數</b>			
ITT	10.4個月	12.1個月	0.93
95% CI	9.0 - 12.0	10.8 - 13.2	0.82 - 1.07 P=0.30
<b>總存活期中位數</b>			
ITT	24.4個月	25.5個月	0.90
95% CI	19.3 - 30.7	21.0 - 31.0	0.68 - 1.19 P=0.45

另經試驗主持人評估的總反應率(完全反應加部分反應)方面，XELIRI+bevacizumab組為56%；XELOX+ bevacizumab組為53%。

#### 合併療法 – 結腸直腸癌第二線治療

從一項多中心、隨機、對照性第三期臨床試驗 ( NO16967 ) 所得之資料，支持Xeloda併用oxaliplatin可用於轉移性結腸直腸癌的第二線治療。在此項試驗中，有627位已接受irinotecan併用fluoropyrimidine療法為第一線治療的轉移性結腸直腸癌病人被隨機分配到XELOX或FOLFOX-4的治療。針對XELOX或FOLFOX-4 (未加上安慰劑或bevacizumab) 的給藥療程，請見表7。結果顯示XELOX在符合計畫書族群及意圖治療族群的無惡化存活表現不劣於FOLFOX-4 (見表10)。結果顯示在整體存活方面，XELOX與FOLFOX-4相等 (見表10)。在主要分析時，意圖治療族群的中位追蹤時間為2.1年；表10亦包含後續6個月追蹤的資料分析結果。

表10 試驗NO16967中之不劣性分析的主要療效結果

主要分析			
XELOX ( PPP*: N=251; ITT**: N=313 )		FOLFOX-4 ( PPP*: N = 252; ITT**: N= 314 )	
族群	發生事件之中位時間 ( 天 )		風險比 ( 95% CI )
參數：無惡化存活期			
PPP	154	168	1.03 ( 0.87; 1.24 )
ITT	144	146	0.97 ( 0.83; 1.14 )
參數：整體存活期			
PPP	388	401	1.07 ( 0.88; 1.31 )
ITT	363	382	1.03 ( 0.87; 1.23 )
後續六個月追蹤			
族群	發生事件之中位時間 ( 天 )		風險比 ( 95% CI )
參數：無惡化存活期			
PPP	154	166	1.04 ( 0.87; 1.24 )
ITT	143	146	0.97 ( 0.83; 1.14 )
參數：整體存活期			
PPP	393	402	1.05 ( 0.88; 1.27 )
ITT	363	382	1.02 ( 0.86; 1.21 )

\*PPP=符合計畫書族群; \*\*ITT=意圖治療族群

**晚期胃癌:**

一項針對晚期胃癌病人所進行之多中心、隨機、對照性第III期臨床試驗 ( ML17032 ) 的數據證實可使用Xeloda做為晚期胃癌的第一線治療用藥。在這項試驗中，有160位病人在隨機分組後使用Xeloda ( 連續2週每天2次每次投予1000毫克/平方公尺的劑量，然後停藥7天) 加cisplatin ( 每3週一次以2小時的時間輸注80毫克/平方公尺的劑量 ) 治療。共有156位病人在隨機分組後使用5-FU ( 於每3週的第1至5天連續每天輸注800毫克/平方公尺的劑量 ) 加cisplatin ( 於每3週的第1天以2小時的時間輸注80毫克/平方公尺的劑量 ) 治療。依計劃書群體分析中的無惡化存活時間來看，Xeloda與cisplatin併用的效果不劣於5-FU與cisplatin併用 ( 風險比0.81; 95% CI 0.63 - 1.04 ) 。中位無惡化存活時間為5.6個月 ( Xeloda + cisplatin ) 與5.0個月 ( 5-FU + cisplatin ) 。存活時間 ( 整體存活時間 ) 的風險比和無惡化存活時間 ( 風險比0.85 ; 95% CI 0.64-1.13 ) 的風險比大致相當。中位存活時間分別為10.5個月 ( Xeloda + cisplatin ) 與9.3個月 ( 5-FU + cisplatin ) 。從一項針對晚期胃癌病人，比較capecitabine與5-FU，及oxaliplatin與cisplatin的隨機、多中心、第三期試驗 ( REAL2 ) 的資料支持了Xeloda在晚期胃癌第一線治療的使用。在這項試驗中，1002位病人以2x2 因子試驗設計方式隨機分配到下列四組：

- ECF:           epirubicin ( 在每三週的第一天，以靜脈推注方式給予50毫克/平方公尺之劑量 ) 、

cisplatin ( 在每三週的第一天，以靜脈輸注兩個小時的方式給予60毫克/平方公尺之劑量 ) 及 5-FU ( 以中央導管連續輸注的方式，每天給予200毫克/平方公尺之劑量 ) 。

- ECX: epirubicin ( 在每三週的第一天，以靜脈推注方式給予50 毫克/平方公尺之劑量 ) 、 cisplatin ( 在每三週的第一天，以靜脈輸注兩個小時的方式給予60毫克/平方公尺之劑量 ) 及 Xeloda ( 持續每天兩次，每次投予625 毫克/平方公尺之劑量 ) 。
- EOF: epirubicin ( 在每三週的第一天，以靜脈推注方式給予50 毫克/平方公尺之劑量 ) 、 oxaliplatin ( 在每三週的第一天，以靜脈輸注兩個小時的方式給予130毫克/平方公尺之劑量 ) 及5-FU ( 以中央導管連續輸注的方式，每天給予200毫克/平方公尺之劑量 ) 。
- EOX: epirubicin ( 在每三週的第一天，以靜脈推注方式給予50 毫克/平方公尺之劑量 ) 、 oxaliplatin ( 在每三週的第一天，以靜脈輸注兩個小時的方式給予130毫克/平方公尺之劑量 ) 及Xeloda ( 持續每天兩次，每次投予625 毫克/平方公尺之劑量 ) 。

針對符合計畫書族群的主要療效分析顯示，capecitabine相較於以5-FU為基礎的療程 ( 風險比為 0.86 ; 95%CI 0.8-0.99 ) ，以及oxaliplatin相較於以cisplatin為基礎的療程 ( 風險比為 0.92 ; 95%CI 0.80-1.1 ) ，其整體存活顯示其不劣性。以capecitabine為基礎的療程的中位整體存活時間是10.9個月，而以5-FU為基礎的療程者則為9.6個月；以cisplatin為基礎的療程的中位整體存活時間是 10.0個月，而以oxaliplatin為基礎的療程者則為10.4個月。

Xeloda已與oxaliplatin併用用於治療晚期胃癌。Xeloda單一治療的試驗指出Xeloda對晚期胃癌具有活性。

#### 結腸癌、結腸直腸癌及晚期胃癌：統合分析

針對6項臨床試驗 ( 試驗SO14695、SO14796、M66001、NO16966、NO16967、M17032 ) 所進行的統合分析顯示，Xeloda可取代晚期胃腸道癌症之單一療法及合併療法中的5-FU。這項統合分析共涵蓋3097位接受內含Xeloda之療法治療的病人，以及3074位接受內含5-FU之療法治療的病人。在接受內含Xeloda之療法治療之病人中的中位整體存活時間為703天 ( 95% CI : 671, 745 ) ，在接受內含5-FU之療法治療的病人中則為683天 ( 95% CI : 646, 715 ) 。接受內含Xeloda之療法治療時，其整體存活率的風險比為0.94 ( 95% CI : 0.89, 1.00, p=0.0489 ) ，顯示此類療法並不劣於內含5-FU之療法。

#### 乳癌：

對局部晚期乳癌或轉移性乳癌病人使用Xeloda與docetaxel進行合併治療

一項多中心、隨機、對照性第III期臨床試驗的數據顯示，Xeloda可與docetaxel併用於治療使用細胞毒性化學療法 ( 包括一種anthracycline類藥物 ) 治療失敗後的局部晚期乳癌或轉移性乳癌病人。在這項試驗中，有255位病人於隨機分組後接受Xeloda的治療 ( 連續2週每天投予2次1250毫克/平方公尺，然後停藥1週，並每3週一次以1小時的時間靜脈輸注docetaxel 75毫克/平方公尺 ) ；並有256位病人於隨機分組後單獨使用docetaxel治療 ( 每3週一次，以1小時的時間靜脈輸注100毫克/平方公尺 ) 。Xeloda + docetaxel合併治療組中的存活時間較佳 ( p=0.0126 ) 。中位存活時間分別為442天 ( Xeloda+docetaxel ) 與352天 ( 單獨使用docetaxel ) 。在所有接受隨機分組的受試者中，整體客觀反應率 ( 試驗主持人評估 ) 分別為41.6% ( Xeloda + docetaxel ) 與29.7% ( 單獨使用docetaxel ) ；p=0.0058。在到達疾病惡化的時間方面，Xeloda + docetaxel合併治療組較佳 ( p<0.0001 ) 。到達惡化現象的中位時間分別為186天 ( Xeloda + docetaxel ) 與128天 ( 單獨使用docetaxel ) 。

對使用含taxanes、anthracycline之化學療法治療失敗後及不適合使用anthracycline治療的病人以Xeloda進行單一治療

兩項多中心第II期臨床試驗的數據顯示，對使用含taxanes與anthracycline類藥物之化學療法治療失敗後及不適合再使用anthracycline治療的病人，可採用Xeloda單一療法治療。在這些試驗中，共有

236位病人接受Xeloda的治療（連續2週每天投予2次1250毫克/平方公尺，然後停藥1週）。整體客觀療效反應率（試驗主持人評估）分別為20%（第一項試驗）及25%（第二項試驗）。到達疾病惡化時間的中位數分別為93天和98天，中位存活時間分別為384天和373天。

所有適應症：

一項針對14個臨床試驗所進行的統合分析中，4700位病人接受Xeloda單一療法或Xeloda併用不同化學療法治療多種適應症（結腸癌、結腸直腸癌、胃癌及乳癌）的數據顯示，使用Xeloda之病人中有產生手足症候群（HFS）的整體存活比沒有產生手足症候群（HFS）者較長：中位整體存活1100天（95% CI 1007; 1200）比上691天（95% CI 638; 754），風險比為0.61（95% CI 0.56; 0.66）。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

500毫克 20-1000粒瓶裝及鋁箔盒裝

13.2 效期

此藥物在過期後(EXP)不得繼續使用，期限如包裝上標示。

13.3 儲存條件

請儲存於30°C以下的環境

13.4 儲存注意事項

為了避免潮濕請保存於原包裝中。

請置於小孩無法取得的地方。

14 病人使用須知

不適用。

15 其他

未使用/過期藥物之處置

應將此藥物釋放到環境的可能性減到最低，避免將此藥物藉由廢水處理或視為家庭廢棄物丟棄。若所在地已有“回收系統”，應遵照處置。

Xeloda為一種細胞毒性藥物，應使用適當的設備和處理程序進行特殊處理。任何未使用的藥物或廢棄包材均應依照當地法規要求處理。

CDS 16.0\_EU

2020年9月

11.20-XEL-3B01

製造及分包裝廠：Excella GmbH & Co. KG

廠址：Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

藥商：台灣大昌華嘉股份有限公司

地址：臺北市內湖區堤頂大道2段407巷20弄1、3、5、7號10樓，及22、24、26號10樓及22號10樓之1

**製造廠**

EXCELLA GMBH & CO. KG

NURNBERGER STR. 12, 90537 FEUCHT, GERMANY

**藥商**

台灣大昌華嘉股份有限公司

臺北市內湖區堤頂大道2段407巷20弄1、3、5、7號10樓，及22、24、26號10樓及22號10樓之1