

1210-XELO-01

截瘤達[®]錠 150 毫克、500 毫克

Xeloda[®] Tablets 150mg、500mg

Capecitabine

1. 品名

截瘤達錠 150 毫克

截瘤達錠 500 毫克

2. 組成及含量

150 毫克 capecitabine

500 毫克 capecitabine

3. 劑型

膜衣錠

淡桃紅色、兩面凸起的橢圓形膜衣錠，一面印有「150」字樣，另一面印有「Xeloda」字樣。

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。

4. 臨床特性

4.1 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。

4.2 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 分鐘內與水一起吞服。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 5.1 藥效學特性）：

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 期大腸癌患者，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，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 5.1 藥效學特性）。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 合併治療的患者，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 合併治療的患者，建議應依照 oxaliplatin 產品說明書給予以止吐劑之前置藥物。針對第三期結腸癌病患的輔助治療，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 合併治療的患者，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。

Xeloda 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

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
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	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。

病患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 capecitabine 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		

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患的情況下，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 4.4。

血液學：嗜中性白血球計數基準值 $< 1.5 \times 10^9/\text{升}$ 且/或血小板計數 $< 100 \times 10^9/\text{升}$ 的患者不可使用 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 $1.0 \times 10^9/\text{升}$ ，或血小板計數下降至低於 $75 \times 10^9/\text{升}$ ，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。

特殊族群的劑量調整方式：

肝功能損害：就併有肝功能損害的患者而言，目前尚無足夠的安全性與療效相關資料可據以提供劑量調整方面的建議。目前並無任何關於肝硬化或肝炎所引起之肝功能損害方面的資料可供參考。

腎功能損害：Xeloda 禁用於併有嚴重腎功能損害（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]）的患者。在併有中度腎功能損害（基準期肌酸酐清除率為 30-50 毫升/分鐘）的患者中，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損害之患者的 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損害之患者的原起始劑量若為 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損害（肌酸酐廓清率為 51-80 毫升/分）的患者，並不建議調整起始劑量。如果患者在治療期間發生第 2、3 或 4 級不良事件，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。這些針對腎功能損害患者的劑量調整建議在採取單一治療及合併治療時都適用（亦請參見下文的「老年人」段落）。

目前尚無應用於兒童（18 歲以下）的經驗。

老年人：

以 Xeloda 進行單一治療期間，並不須調整起始劑量。不過，和較年輕的患者相比較，年齡≥60 歲的患者較常出現第 3 或 4 級的治療相關不良反應。

將 Xeloda 與其它藥物併用時，和較年輕的患者相比較，老年病患（≥65 歲）較常發生第 3 和第 4 級的藥物不良反應，包括會導致停藥的不良反應。對 ≥60 歲的患者，建議小心監視。

- 和 docetaxel 併用：在 60 歲（含）以上的患者中，第 3 或 4 級治療相關不良反應及治療相關嚴重不良反應的發生率都有升高的現象（見 5.1 藥效學特性）。對 60 歲（含）以上的患者，建議將 Xeloda 的起始劑量降低至原起始劑量的 75%（一天兩次，每次 950 毫克/平方公尺）。≥ 60 歲的患者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。
- 與 irinotecan 併用：對 65 歲（含）以上的患者，建議將 Xeloda 的起始劑量降低至一天兩次 800 毫克/平方公尺。

4.3 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；

已知缺乏二氫嘧啶去氫酶（dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency）的患者；

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患者；

併有重度肝功能損害的患者；

併有重度腎功能損害（肌酸酐清除率低於 30 毫升/分鐘）的患者；

正在使用 sorivudine 或其化學類似物（如 brivudine）治療（見 4.5 與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用）；

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。

4.4 特殊警語及注意事項

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：對出現重度腹瀉的患者，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 4.2 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。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 4.2 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）：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）但不影響患者日常活動的不適感。

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，並會影響患者的日常活動。

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）會導致患者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。

心臟毒性：使用 fluoropyrimidine 治療曾伴隨發生心臟毒性，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。這些不良反應在有冠狀動脈疾病病史的患者中可能更為常見。在接受 Xeloda 治療的患者中也曾有發生心律不整、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患者，治療時務必謹慎從事（見 4.8 副作用）。

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患者，治療時務必謹慎從事（見 4.8 副作用）。

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患者，例如腦部轉移或神經病變，治療時務必謹慎從事（見 4.8 副作用）。

糖尿病或電解質失調：對併有糖尿病或電解質失調的患者，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 4.5 與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用）。

肝功能損害：在缺乏肝功能損害患者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患者，不論是否出現肝轉移現象，使用 Xeloda 時皆應謹慎監測病

患。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。

腎功能損害：在併有中度腎功能損害（肌酸酐清除率為 30-50 毫升/分鐘）的患者中，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 4.2 用法用量及 4.3 禁忌）。

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患者不可使用本品。

4.5 與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用

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：

Coumarin 衍生抗凝血劑：病患若同時服用 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%。由於 R-warfarin 的代謝並未受到影響，因此，這些結果也表示 capecitabine 會減弱同功酵素 2C9 的作用，但對同功酵素 1A2 及 3A4 則無任何影響。同時服用 coumarin 衍生的抗凝血劑和 Xeloda 的病患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。

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。對同時使用 phenytoin 與 Xeloda 的患者，應定期監測是否出現 phenytoin 血漿中濃度升高的現象。

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：採間歇療程單獨使用 Xeloda 時的最大耐受劑量 (MTD) 為每天 3000 毫克/平方公尺，將 Xeloda 和 folinic acid（每天兩次口服 30 毫克）併用時則為每天 2000 毫克/平方公尺。

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（見 4.3）。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。

制酸劑：有含有氫氧化鋁及氫氧化鎂的制酸劑對 capecitabine 藥動學的影響曾有被研究。結果顯示 capecitabine 及其代謝物 (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。

與細胞色素 P-450 的交互作用：關於與同功酵素 1A2、2C9 及 3A4 的可能交互作用，請參見與 coumarin 衍生抗凝血劑的交互作用。

干擾素 α ：與干擾素 α -2a（每天 3 MIU/平方公尺）併用時，Xeloda 的最大耐受劑量（MTD）為每天 2000 毫克/平方公尺，而單獨使用 Xeloda 時則為每天 3000 毫克/平方公尺。

放射療法：採間歇療程單獨使用 Xeloda 時的最大耐受劑量（MTD）為每天 3000 毫克/平方公尺，而與放射療法併用於治療直腸癌時，在放射療法的 6 週療程期間，採連續療程或週一至週五每天投藥之療程使用 Xeloda 的 MTD 則為每天 2000 毫克/平方公尺。

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：在所有臨床試驗中，患者都是於用餐後 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。與食物併服會降低 capecitabine 的吸收速率（見 5.2 藥物動力學特性）。

4.6 懷孕與授乳

目前尚無任何針對孕婦使用 Xeloda 的試驗；不過，還是應假設對孕婦使用 Xeloda 可能會導致胎兒傷害。在動物生殖毒性試驗中，投予 Xeloda 會導致胚胎死亡和畸胎。這些結果乃是 fluoropyrimidine 衍生物的預期作用。懷孕期間應禁止使用 Xeloda。對具生育能力的婦女，應告知其在接受 Xeloda 治療期間要避免懷孕。如果患者在使用 Xeloda 期間懷孕，應向其說明胎兒可能面臨的傷害。

目前並不確知 Xeloda 是否會分泌進入人類的乳汁。在授乳小白鼠的乳汁中可檢出大量的 capecitabine 及其代謝物。使用 Xeloda 治療期間應停止餵哺母乳。

4.7 對駕駛及機械操作之能力的影響

Xeloda 會對駕駛及機械操作的能力產生輕或中度的影響。Xeloda 可能會引發暈眩、疲倦及噁心。

4.8 副作用

a. 安全性概況

Xeloda 的整體安全性概況是建立於 3000 名以上的患者以 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 5.1 藥效學特性。

最常被通報及/或具臨床意義的治療相關藥物不良反應（ADRs）為胃腸道疾病（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、先前已有腎功能損害之腎功能障礙加重，及血栓/栓塞。

b. 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 ($\geq 1/1,000, < 1/100$)。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 名患者的主要試驗(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 治療的患者所發生之相關藥物不良反應的摘要說明

身體系統	極常見 所有等級	常見 所有等級	不常見 嚴重且(或)具生命 威脅性(第3-4級)或 被認定為與醫學相關
感染與寄生蟲侵染	-	皰疹病毒感染 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

身體系統	極常見 所有等級	常見 所有等級	不常見 嚴重且(或)具生命 威脅性(第3-4級)或 被認定為與醫學相關
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、胸腔及縱膈 異常	-	呼吸困難 流鼻血 咳嗽 流鼻水	肺栓塞 氣胸 喀血 氣喘 活動時呼吸困難

身體系統	極常見 所有等級	常見 所有等級	不常見 嚴重且(或)具生命 威脅性(第3-4級)或 被認定為與醫學相關
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	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
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	皮膚潰瘍 皮疹 蕁麻疹 光敏感反應 手掌紅斑 顏面腫脹 紫癍
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 昏睡 末梢水腫 不適 胸痛	水腫 寒顫 流行性感冒樣症狀 發冷 體溫升高
損傷、中毒及手術併 發症	-	-	水泡 藥物過量

Xeloda 合併療法：

表 5 所列為依據 3000 名以上患者的安全性資料所得，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。

某些藥物不良反應在合併之藥物中是常見的（例如：使用 docetaxel 或 oxaliplatin 時的末梢感覺神經病變，使用 bevacizumab 時的高血壓）；然而，不能排除 Xeloda 治療所導致(這些不良反應)惡化的可能性。

表 5 使用 Xeloda 合併治療之患者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 所有等級	常見 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、味覺異常、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，胸腔及縱膈系統異常	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

身體系統	極常見 所有等級	常見 所有等級
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。

上市後的使用經驗：

在上市後的使用期間曾發現下列額外的嚴重不良反應：

- 極罕見：淚管狹窄
- 極罕見：在臨床試驗及上市後的使用期間都曾接獲肝臟衰竭及膽汁鬱滯性肝炎的報告

c. 特定不良反應的敘述

手足症候群（見 4.4 特殊警語及注意事項）：

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 名以上的病患使用 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 名患者（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 4.4 特殊警語及注意事項）：

Xeloda 可能會引發腹瀉，有最高達 50% 的患者曾出現腹瀉。

一個結合 14 個臨床試驗，共 4700 名以上患者使用 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 4.4 特殊警語及注意事項）：

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 名患者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%。

d. 特殊族群

老年人（見 4.2 用法用量）：

由一個 Xeloda 單一療法治療 60 歲（含）以上患者的安全性資料分析，以及一個 Xeloda 與 docetaxel 合併治療的分析結果顯示，60 歲（含）以上患者發生治療相關的第 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 歲以下患者高。相較於 60 歲以下病人，60 歲（含）以上患者以 Xeloda 與 docetaxel 合併治療時亦有較多患者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 名以上患者使用 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 名以上患者使用 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。

腎功能損害患者（見 4.2 用法用量、4.4 特殊警語及注意事項及 5.2 藥物動力學特性）：

一個使用 Xeloda 單一療法（結腸直腸癌）患者的安全性資料分析顯示，在基準期有腎功能損害患者發生治療第 3 及 4 級不良反應之發生率較正常腎功能患者高（無腎功能損害的患者為 36%，人數 268；輕度者為 41%，人數 257；及中度者為 54%，人數 59）（見 5.2）。相較於無腎功能損害或輕度腎功能損害患者劑量減少的發生率（分別為 33% 和 32%），中度腎功能損害患者的發生率較高（44%）。相較於無腎功能損害或輕度腎功能損害患者提早退出治療的發生率（分別為 5% 和 8%），中度腎功能損害患者的發生率較高（21%，在前 2 期療程內）。

4.9 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。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

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。Capecitabine 會被數個酵素催化步驟所活化（見 5.2 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。

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 的細胞中最為明顯。

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）結腸癌患者所進行的多中心、隨機、對照性第 III 期臨床試驗的數據顯示，Xeloda 可用以做為結腸癌患者的輔助治療用藥（XACT 試驗；M66001）。在這項試驗中，有 1987 位患者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（危險比為 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，其危險比分別為 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（危險比 0.849；95% CI 0.739 - 0.976；p = 0.0212）及整體存活（危險比 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）結腸癌病患的多中心、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）可做为結腸癌的輔助治療用藥。在這項試驗中，944 位患者於隨機分組後接受 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 位患者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

(HR=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 (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 (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。

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患者的第一線治療用藥。在這些試驗中，共有 603 位患者於隨機分組後接受 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 位患者於隨機分組後接受 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 位患者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 位患者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 6。

表 6 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	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

或 XELOX+ Bevacizumab	Capecitabine	每天兩次口服 1000 毫克/平方公尺的劑量	連續 2 週每天口服兩次 capecitabine (然後停藥 1 週)
	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			

在符合的病患族群及意圖治療族群中，無惡化存活的整體比較，相較於含 FOLFOX-4 的組別，含 XELOX 的組別顯示其不劣性 (non-inferiority) (見表 7)。結果顯示，以整體存活而言，XELOX 與 FOLFOX-4 是相等的 (見表 11)。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 (危險比 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 7 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 相比較的危險比為 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 7 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+B (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+B (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
族群	發生事件之中位時間 (天)		危險比 (97.5% CI)
參數：無惡化存活期			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
參數：整體存活期			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
後續一年追蹤			
族群	發生事件之中位時間 (天)		危險比 (97.5% CI)
參數：無惡化存活期			
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=符合的病患族群; **ITT=意圖治療族群

從一項隨機、對照性第三期試驗 (CAIRO) 所得的資料，支持 Xeloda (起始劑量 1000 毫克/平方公尺，持續兩週，每三週一次) 併用 irinotecan 可用於轉移性結腸直腸癌的第

一線治療。820 位患者在隨機分組後分別接受接續療法 (n=410) 或合併療法 (n=410) 的治療。接續療法係包括以 Xeloda (連續 14 天每天投予兩次 1250 毫克/平方公尺的劑量) 做為第一線治療用藥, 以 irinotecan (於第 1 天投予 350 毫克/平方公尺的劑量) 做為第二線治療用藥, 以及合併使用 capecitabine (連續 14 天每天投予兩次 1000 毫克/平方公尺的劑量) 與 oxaliplatin (於第 1 天投予 130 毫克/平方公尺的劑量) 做為第三線治療用藥。合併療法係包括以 Xeloda (連續 14 天每天投予兩次 1000 毫克/平方公尺的劑量) 合併 irinotecan (於第 1 天投予 250 毫克/平方公尺的劑量) 做為第一線治療用藥 (XELIRI), 並以 capecitabine (連續 14 天每天投予兩次 1000 毫克/平方公尺的劑量) 加 oxaliplatin (於第 1 天投予 130 毫克/平方公尺的劑量) 做為第二線治療用藥。所有的治療週期都是以間隔 3 週的方式投藥。就第一線治療用藥而言, Xeloda 單一療法的意圖治療族群中位無惡化存活時間為 5.8 個月 (95%CI 5.1-6.2 個月), XELIRI 則為 7.8 個月 (95%CI 7.0-8.3 個月; p=0.0002)。

從一項多中心、隨機、對照性第二期試驗 (AIO KRK 0604) 的期中分析所得的資料, 支持 Xeloda (起始劑量 800 毫克/平方公尺, 持續兩週, 每三週一次) 併用 irinotecan 及 bevacizumab 可用於轉移性結腸直腸癌的第一線治療。115 位病患被隨機分配到 Xeloda 併用 irinotecan (XELIRI) 及 bevacizumab: Xeloda (800 毫克/平方公尺, 每天兩次, 持續兩週, 之後休息 7 天)、irinotecan (200 毫克/平方公尺, 第一天靜脈輸注 30 分鐘方式給予, 每三週一次) 及 bevacizumab (7.5 毫克/公斤, 第一天靜脈輸注 30-90 分鐘方式給予, 每三週一次); 共 118 位病患被隨機分配到 Xeloda 併用 oxaliplatin 及 bevacizumab: Xeloda (1000 毫克/平方公尺, 每天兩次, 持續兩週, 之後休息 7 天)、oxaliplatin (130 毫克/平方公尺, 第一天靜脈輸注 2 小時方式給予, 每三週一次) 及 bevacizumab (7.5 毫克/公斤, 第一天靜脈輸注 30-90 分鐘方式給予, 每三週一次)。在意圖治療族群中, 六個月的無惡化存活率為 80% (XELIRI 加上 bevacizumab) 及 74% (XELOX 加上 bevacizumab); 整體反應率 (完全反應加上部份反應) 是 45% (XELOX 加上 bevacizumab) 及 47% (XELIRI 加上 bevacizumab)。

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患被隨機分配到 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 6。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 8)。結果顯示在整體存活方面, XELOX 與 FOLFOX-4 相等 (見表 8)。在主要分析時, 意圖治療族群的中位追蹤時間為 2.1 年; 表 8 亦包含後續 6 個月追蹤的資料分析結果。

表 8 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)		危險比 (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)		危險比 (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:

一項針對晚期胃癌患者所進行之多中心、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 位患者在隨機分組後使用 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 位患者在隨機分組後使用 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。依計畫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 (危險比 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) 的危險比和無惡化存活時間 (危險比 0.85; 95% CI 0.64-1.13) 的危險比大致相當。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患，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（危險比為0.86；95%CI 0.8-0.99），以及oxaliplatin相較於以cisplatin為基礎的療程（危險比為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 之療法治療的患者，以及 3074 位接受內含 5-FU 之療法治療的患者。在接受內含 Xeloda 之療法治療之患者中的中位整體存活時間為 703 天（95% CI：671：745），在接受內含 5-FU 之療法治療的患者中則為 683 天（95% CI：646，715）。整體存活時間的危險比為 0.94（95% CI：0.89，1.00， $p=0.0489$ ），這表示含 Xeloda 的療法優於含 5-FU 的療法。

乳癌：

對局部晚期乳癌或轉移性乳癌患者使用 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患者。在這項試驗中，有 255 位患者於隨機分組後接受 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 位患者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 治療的患者以 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 治療的患者，可採用 Xeloda 單一療法治療。在這些試驗中，共有 236 位患者接受 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 位病患接受 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 之病患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），危險比為 0.61（95%CI 0.56; 0.66）。

5.2 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。 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 值，(微克·小時/毫升) 為 7.75、7.24、24.6、2.03 和 36.3。

蛋白質結合

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。

代謝

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。對結腸直腸癌患者口服投予 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 (FUH₂)。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 4.3 禁忌與 4.4 特殊警語及注意事項)。

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。

因肝臟轉移致使肝功能受損的患者：一項針對因肝臟轉移致使肝功能輕至中度受損之癌症患者所進行的藥物動力學試驗顯示，和肝功能未受損的患者相比較，capecitabine 的生體可用率及 5-FU 的曝藥量可能會升高。目前尚無肝功能嚴重受損之患者的藥物動力學資料。

腎功能受損病患：在輕度至嚴重腎功能受損癌症病患的藥動學試驗中，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。

老年病患：根據族群的藥動學分析，包括廣泛的病患年齡層（27 到 86 歲）和包括 234（46%）位病患超過或等於 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。

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，日裔患者 (n=18) 中的 capecitabine 的 C_{max} 與 AUC 分別要比白種人患者 (n=22) 低約 36% 與 24%。日裔患者中的 FBAL 的 C_{max} 與 AUC 也分別要比白人患者低約 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。

5.3 臨床前的安全性資料

在重覆投藥毒性試驗中，對食蟹猴與小鼠每日口服投予 capecitabine 會對胃腸、淋巴及造血系統產生毒性作用，這是 fluoropyrimidines 的典型作用。這些毒性反應都可逆的。使用 capecitabine 時亦曾觀察到皮膚毒性反應，其特徵為退化性/逆行性的變化。Capecitabine 並不具肝毒性與中樞神經系統毒性。在靜脈投藥（100 毫克/公斤）後的食蟹猴中曾發現心血管毒性（如 PR 間隔與 QT 間隔延長），但在重覆口服投藥（1379 毫克/平方公尺/天）後則未發現此類毒性。

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

在標準生育力試驗期間，給予 capecitabine 的雌鼠有生育力減弱的現象；不過，此影響在停藥期之後便會逆轉。此外，在一項為期 13 週的試驗期間，小鼠的生殖器官有萎縮及退化的現象，不過，這些影響在停藥期之後便會逆轉。

在針對小鼠所進行的胚胎毒性與致畸胎性試驗中，胚胎再吸收與致畸胎性的發生率有隨劑量升高的現象。在猴子的試驗中，曾於高劑量下觀察到流產及死產的現象，但並未發現任何顯示具有致畸胎性的證據。

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）。

6 製劑特性

6.1 儲存注意事項

請勿儲存於超過 30°C 的環境下。

6.2 包裝

150 毫克 8-1000 粒瓶裝

500 毫克 20-1000 粒鋁箔盒裝

請置於小孩無法取得的地方

本藥須由醫師處方使用

截瘤達錠 150 毫克 衛署藥輸字第 022408 號

截瘤達錠 500 毫克 衛署藥輸字第 022409 號

2010 年 3 月_EU

05.10-XEL-3A01

國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland.

製造廠：Productos Roche, S.A. de C.V..

廠址：Via Isidro Fabela Nte. No.1536-B, CP 50030, Toluca, Mexico.

包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd. Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland.

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電話：02-27153111

截瘤達與 Xeloda 商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司提供