

## 替吉奥胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【警示语】

- 1、本品的剂量限制性毒性为骨髓抑制，与以往的口服氟尿嘧啶类药物不同，使用时应特别注意经常进行临床检查。
- 2、本品偶可引起重症肝炎等严重的肝损害，因此需定期检查肝功能，以便及早发现。必须注意食欲不振、乏力等肝损害的前兆症状，若出现黄疸（眼球黄染）应立即停药并给予适当的处置。
- 3、与其他氟尿嘧啶类抗肿瘤药，或与其他药物联用（如亚叶酸、替加氟、尿嘧啶联合化疗等），或与抗真菌药氟胞嘧啶合用，可能会导致严重的血液功能障碍，因此不宜与上述药物联合用药。

### 【药品名称】

**通用名称：**替吉奥胶囊

**商品名称：**维康达

**英文名称：**Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules

**汉语拼音：**Tiji'ao Jiaonang

**【成份】**本品为复方制剂，其组份为：替加氟、吉美嘧啶及奥替拉西钾。

**【性状】**本品为硬胶囊剂，内容物为白色或类白色颗粒或细粉。

**【适应症】**不能切除的局部晚期或转移性胃癌。

### 【规格】

- 1、每粒含替加氟 20mg、吉美嘧啶 5.8mg 与奥替拉西钾 19.6mg
- 2、每粒含替加氟 25mg、吉美嘧啶 7.25mg 与奥替拉西钾 24.5mg

### 【用法用量】

单独用药：

通常，应按下表中的体表面积计算成人首次给药剂量的基准量（1次剂量），一天2次，于早饭后和晚饭后各服1次，连服28天，之后停药14天。此为一个周期，可以反复进行。

体表面积	初次给药的基准量（以替加氟计）
$<1.25\text{m}^2$	40mg/次
$1.25\text{--}1.5\text{m}^2$	50mg/次
$>1.5\text{m}^2$	60mg/次

可根据患者的状态适当增减给药量，剂量设置为40、50、60、75mg/次。需增加剂量时，若不出现与本品有关的临床检查值（血液学检查、肝肾功能检查）异常及消化道症状，无安全性问题，可按基准量顺次增加一个剂量，但最高不得超过75mg/次；减小剂量时，按基准量顺次减小一个剂量，最低给药剂量为40mg/次。

增减剂量时可参考下表：

减量	初次给药的基准量	增量
	40mg/次	50mg/次
停药	50mg/次	60mg/次
停药 $\leftarrow$ 40mg/次	60mg/次	75mg/次

注：以上剂量以替加氟计，增减剂量时应在每个周期按照上表顺次增减。

联合用药：

口服替吉奥胶囊80mg/m<sup>2</sup>/天，一天2次，于早饭后和晚饭后各服1次，连服14天，停药7天；顺铂：75mg/m<sup>2</sup>，分三天静脉滴注（第1、2、3天）。每3周为1个周期，应至少进行2个周期的治疗。

## 【不良反应】

国外临床试验结果显示：

### 1、单独给药

在单独给药的临床试验中（曾治疗过的乳腺癌、胰腺癌和胆道癌患者除外），可进行副作用评价的病例共 578 例，副作用发生率 87.2%（504 例）。曾治疗过（紫杉烷类抗肿瘤药）的乳腺癌患者（包括不能手术的乳腺癌或复发性乳腺癌（不包括前期治疗的乳腺癌））、胰腺癌、胆道癌患者中的副作用发生率分别为 96.4%、98.3%、94.9%，比其他肿瘤的发生率高。胰腺癌患者中，重度副作用的发生率较高，尤以食欲不振、恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状明显。

副作用	单独给药的发生率			
	全部病例 <sup>1</sup> （578 例）	曾治疗过的乳腺癌（514 例）	胰腺癌（59 例）	胆道癌（5 例）
发生率 <sup>2</sup> （3 级以上）	87.2% （22.5%）	96.4% （30.9%）	98.3% （42.4%）	94.9% （30.5%）
白细胞减少 （低于 2000/mm <sup>3</sup> ）	45.8% （2.8%）	69.1% （29.1%）	32.2% （0%）	49.2% （4%）
嗜中性粒细胞减少 （低于 1000/mm <sup>3</sup> ）	43.9% （8.5%）	72.7% （10.9%）	27.1% （6.8%）	42.4% （1%）
血红蛋白减少 （低于 8g/dL）	38.1% （5.7%）	45.5% （3.6%）	50.8% （5.1%）	50.8% （6.8%）
血小板减少 （低于 5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ）	10.9% （1.6%）	38.2% （1.3%）	33.9% （1.7%）	23.7% （0%）
AST（GOT）升高	11.1%	34.5%	18.6%	37.3%
ALT（GPT）升高	11.1%	29.1%	16.9%	27.1%
食欲不振（3 级以上）	33.9% （3.5%）	54.5% （5.5%）	61.0% （13.6%）	33.9% （6.8%）
恶心（3 级以上）	22.3% （0%）	47.3% （0%）	55.9% （10.2%）	32.2% （3.4%）
呕吐（3 级以上）	7.8% （0.5%）	30.9% （0%）	35.6% （5.1%）	20.3% （1.7%）
腹泻（3 级以上）	18.7% （2.9%）	38.2% （5.5%）	37.3% （6.8%）	22.0% （1.7%）
全身倦怠感 <sup>3</sup>	22.3%	47.3%	47.5%	35.6%
口腔炎	17.1%	41.8%	25.4%	27.1%
色素沉着	21.3%	47.3%	39.0%	42.4%
皮疹	11.8%	16.4%	22.0%	22.0%

注：1、曾治疗过的乳腺癌、胰腺癌和胆道癌患者除外

2、等级分类：按照 NCI-CTC 或日本癌症治疗学会标准进行统计

3、包括疲劳

### 2、联合用药

对非小细胞肺癌患者进行的 II 期临床后期联合用药试验中，连续口服本品 21 天，第 8 天给予顺铂 60mg/m<sup>2</sup>，可进行副作用评价

的病例共 55 例，全部病例均发现副作用。

临床重要副作用见下表：

副作用	联合用药的发生率
	非小细胞肺癌（55 例）
发生率（3 级以上） <sup>1</sup>	100%（61.8%）
白细胞减少（低于 2000/mm <sup>3</sup> ）	52.7%（5.5%）
中性粒细胞减少（低于 1000/mm <sup>3</sup> ）	65.5%（29.1%）
血红蛋白减少（低于 8g/dL）	90.9%（21.8%）
血小板减少（低于 5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ）	60.0%（1.8%）
AST（GOT）升高	14.5%
ALT（GPT）升高	14.5%
食欲不振	78.2%（12.7%）
恶心（3 级以上）	65.5%（10.9%）
呕吐（3 级以上）	38.2%（7.3%）
腹泻（3 级以上）	34.5%（7.3%）
口腔炎	25.5%
色素沉着	23.6%
皮疹	9.1%

注：1、等级分类：按照 NCI-CTC 进行统计

国内临床试验结果显示：

与本品有关的不良反应发生率为 83.78%，其中主要为血液系统 68.47%（白细胞减少的发生率为 45.05%，血小板减少的发生率为 20.72%，多为 I、II 度下降），消化系统 46.85%（恶心、呕吐 39.64%、腹泻 7.21%），其他 14.41%。本品的血液系统不良反应与替加氟相当，但其消化道反应明显好于替加氟。

本品相关不良事件的发生率为 2.70%，主要表现为轻度的胃肠道出血、红细胞降低，发生率低于替加氟（3.48%）。

【禁忌】

- 1、对本品成份有严重过敏史的患者。
- 2、严重的骨髓抑制患者（可能导致症状恶化）。
- 3、严重的肾功能障碍患者。
- 4、严重的肝功能障碍患者。
- 5、正在使用其他氟尿嘧啶类抗肿瘤药（包括与这些药物的联合化疗）的患者。
- 6、正在使用氟胞嘧啶的患者。

【注意事项】

1、与用法用量有关的注意事项

（1）治疗过程中，若出于治疗需要而必须缩短停药周期，则必须确认不出现与本品有关的临床检查值（血液学检查、肝肾功能检查）异常及消化道症状，无安全性问题。停药周期至少不得少于 7 天。对于不能手术或复发性乳腺癌患者缩短停药周期的安全性尚未确立（无使用经验）。

（2）为避免发生骨髓抑制、重症肝炎等严重的副作用，于各周期开始前及给药期间每 2 周至少进行 1 次临床检查（血液学检查、肝肾功能检查等），密切观察患者状态。发现异常情况应采取延长停药时间、减量、中止给药等适当措施。特别是在第 1 周期

及增加剂量时应经常进行临床检查（参照临床试验项）。

（3）基础研究表明，大鼠空腹给药时奥替拉西钾的生物利用度变化较大，可抑制 5-FU 的磷酸化而使抗肿瘤作用减弱，因此本品应饭后服用。

（4）非小细胞癌患者，超出Ⅱ期临床后期研究中的用法用量（连续 21 天口服本品，第 8 天给予顺铂 60mg/m<sup>2</sup>）的有效性及安全性尚未确立。

（5）本品合并胸部和腹部放疗的有效性及安全性尚未确立。

## 2、以下患者应慎用

- （1）骨髓抑制患者。
- （2）肾功能障碍患者。
- （3）肝功能障碍患者。
- （4）合并感染的患者。
- （5）糖耐量异常的患者。
- （6）间质性肺炎或既往有间质性肺炎史的患者。
- （7）心脏病患者或既往有心脏病史的患者。
- （8）消化道溃疡或出血的患者。

## 3、重要注意事项

- （1）停用本品后，至少间隔 7 天以上再给予其他氟尿嘧啶类抗肿瘤药或抗真菌药氟胞嘧啶。
- （2）停用氟尿嘧啶类抗肿瘤药或抗真菌药氟胞嘧啶后，亦需间隔适当的时间再给予本品。
- （3）曾有报道，由于骨髓抑制引起严重感染（败血症），进而导致败血症性休克或弥散性血管内凝血甚至死亡，因此须注意感染、出血倾向等症状的出现或恶化。
- （4）育龄期患者需要给药时，应考虑对性腺的影响。
- （5）曾有报道，不排除本品可导致间质性肺炎恶化甚至死亡，因此在使用本品时，须确认有无间质性肺炎，用药过程中应密切观察呼吸状态，有无咳嗽、发热等临床症状，并进行胸部 X 线检查。注意间质性肺炎的出现和恶化。发现异常情况应停药并采取适当措施。[特别是非小细胞肺癌患者，发生间质性肺炎等肺功能损害的可能性大于其他肿瘤患者。]

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

- 1、孕妇及育龄期妇女禁用本品。
- 2、哺乳期妇女如需用药应停止授乳。

**【儿童用药】**本品对出生时体重偏低的婴儿、新生儿、婴幼儿和儿童的安全性尚未确立。

**【老年用药】**一般大多数老年人生理机能低下，应观察患者状态，慎用本品。

### 【药物相互作用】

- （1）不得与下列药物合用

药品名称 临床症状，处理措施 机理，危险因素

氟尿嘧啶类抗肿瘤药

氟尿嘧啶（5-Fu 等）

替加氟尿嘧啶复方制剂（UFT 等）

替加氟（Futrafal）

去氧氟尿苷（Furtulon）

卡培他滨 (Xeloda)

卡莫氟 (Mifflur) 合并用药早期即可导致严重的血液系统障碍以及腹泻、口腔炎等消化道功能障碍。

停用本品后至少间隔 7 天以上再使用其他药物。其他药物停用后，亦需间隔适当的时间再给予本品。本品中的吉美嘧啶可抑制合用药物中 5-FU 的分解代谢，使血中 5-FU 浓度显著升高（参照药代动力学项）。

亚叶酸+替加氟+尿嘧啶联合化疗

（亚叶酸+UFT 等）

左亚叶酸钙+氟尿嘧啶联合化疗

（左亚叶酸钙+5-FU）

氟嘧啶类抗真菌药

氟胞嘧啶

## （2）与下列药物合用时应慎重

药品名称 临床症状，处理措施 机理，危险因素

苯妥英钠 可发生苯妥英钠中毒（恶心、呕吐、眼球震颤、运动障碍等）。严密观察患者状态，发现异常立即停用本品并采取适当的措施。替加氟可抑制苯妥英钠代谢，使其血药浓度升高

双香豆素钾 本品可增强双香豆素的作用，导致凝血功能异常。机理不明

其他抗肿瘤药

放射线照射等 可增强血液系统、消化系统的副作用。注意观察患者的状态，发现异常应采取减量或停药等适当的措施。副作用相互增强

**【药物过量】**一旦发生药物过量，应密切监控，并进行支持、对症治疗。

## 【临床试验】

国外临床试验结果

### 1、临床疗效（肿瘤抑制效果）

#### （1）单独给药

一日分 2 次口服本品（以替加氟剂量为 80-150mg/日）的临床试验结果显示，有效率：胃癌为 46.5%（60/129）、结直肠癌 32.6%（42/129）、头颈部癌 34.1%（29/85），非小细胞肺癌（初治）18.2%（18/99）、不能手术或复发的乳腺癌 21.8%（12/55）、胰腺癌 32.2%（19/59）、胆道癌（未经化疗的乳头状癌、胆囊癌和肝外胆管癌）30.5%（18/59）。对非小细胞肺癌进行的 II 期临床前期研究中，复治患者 16 例（化疗 9 例，手术或放疗 7 例）均无效。

#### （2）联合给药

对非小细胞肺癌（初治）患者进行的 II 期临床后期研究中，连续 21 天口服本品，第 8 天给予顺铂 60mg/m<sup>2</sup>，结果显示，临床有效率为 47.3%（26/55）。

### 2、胃癌术后辅助化疗的临床对比试验

以 II、III 期胃癌手术切除痊愈的患者为对象，试验组（术后 1 年口服替吉奥胶囊，529 例）与单纯手术组（530 例）比较（中位观察期：术后 3.0 年）。生存期的风险比为 0.675（95%可信区间：0.523-0.871，秩和检验 p=0.0024）。试验组死亡率比单纯手术组低 32%。术后 3 年生存率单纯手术组为 70.1%，试验组为 80.5%。无复发生存期的风险比为 0.622（95%可信区间：

0.501-0.772，秩和检验  $p < 0.0001$ ）。试验组复发率比单纯手术组低 38%。3 年内无复发生存率单纯手术组 60.1%，试验组 72.2%。

3、副作用的发生时间及恢复时间

对 453 例胃癌、结直肠癌、头颈部癌、非小细胞肺癌（单独给药）、不能手术或复发的乳腺癌、胰腺癌和胆道癌患者进行的 II 期临床后期研究中，本品给药后重要副作用发生时间的分析结果如下：

白细胞数低于  $3000/\text{mm}^3$ 、血红蛋白低于  $8\text{g/dL}$ 、血小板数低于  $7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$  为临床检查异常值，从开始出现异常到降至最低值的中位时间分别为 27 天、25 天和 24 天，恢复时间分别为 7 天、5.5 天、6 天。

临床检查项目 发生例数

（例） 降至最低值的时间

中位值（范围） 恢复例数（例） 恢复时间

中位值（范围）

白细胞减少 92 27（4~43）天 85 7（1~93）天

血红蛋白减少 29 25（5~43）天 24 5.5（1~21）天

血小板减少 28 24（9~51）天 25 6（1~46）天

临床发现与给药有关的腹泻、皮疹、口腔炎等副作用的病例数及发生时间（从开始给药到首次出现症状）及症状消失时间的中位值分别为：

临床症状 发生例数

（例） 发生时间

中位值（范围） 恢复例数

（例） 消失时间

中位值（范围）

腹泻 100 24.5（2~189）天 95 9（1~62）天

皮疹 67 21（2~248）天 63 14（2~254）天

口腔炎 100 28（3~262）天 94 13.5（2~99）天

4、伴发肾功能障碍时的副作用

上市后 1 年对胃癌的临床使用结果表明，肌酐清除率最低的患者副作用发生率最高，程度最重。在给药开始后减量的患者（主要是第 1 个周期），与按基准量开始给药的患者相比，副作用发生率下降。

国内临床试验结果

1、 试验方法

采用多中心、随机、阳性药平行对照试验方法，将 226 名晚期胃癌患者随机分为两组，试验组 111 例，对照组 115 例。

试验组：口服替吉奥胶囊  $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ （按体表面积给药），分别在早餐后、晚餐后各服用 1 次（每日最大用量不得超过  $150\text{mg}$ ），连续用药 14 天，停药休息 1 周为一个周期；顺铂： $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，分三天静脉滴注（D1、2、3），三周重复。

对照组：口服替加氟  $800\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ （按体表面积给药），分 3 次服用，连续用药 14 天，停药休息 1 周为一个周期。顺铂： $75\text{mg}/\text{m}^2$ ，分三天静脉滴注（D1、2、3），三周重复。

每组患者至少进行 2 个周期的治疗方可进行疗效评价。如 CR、PR 或 SD 可继续治疗至病情进展，PD 改用其他化疗方案或放疗等。

CR、PR 必须在四周后确认。

2、观察指标

### （1）有效性指标

主要疗效指标：有效率、好转率、受益率、生存期。

次要疗效指标：KPS 评分、体重。

### （2）安全性指标：实验室检查、生命体征、不良事件。

## 3、试验结果

试验组的有效率（27.93%）显著高于对照组（7.83%）。其中，初治患者试验组的有效率（30.77%）显著高于对照组（10.91%）；复治患者试验组的有效率（25.42%）显著高于对照组（5.00%）。

试验组的好转率（48.65%）显著高于对照组（23.48%）。其中，初治患者试验组的好转率（50.00%）显著高于对照组（23.64%）；复治患者试验组的好转率（47.46%）显著高于对照组（23.33%）。

试验组的受益率（81.98%）显著高于对照组（66.96%）。其中，初治患者试验组和对照组的受益率分别为 84.62%和 65.45%；复治患者试验组和对照组的受益率分别为 79.66%和 68.33%。

试验组的中位生存期为 10.51 个月，对照组为 8.11 个月。

治疗第 2 周期末与基线相比，试验组 KPS 评分平均增加 7.79，而对照组平均降低 5.70，两组的变化值差异有统计学意义。对于初治患者，试验组平均增加 8.09，而对照组平均降低 4.04，两组的变化值差异有统计学意义。对于复治患者，试验组平均增加 7.55，而对照组平均降低 7.17，两组的变化值差异有统计学意义。无论是初治、复治还是所有患者，试验组 KPS 的变化情况均显著好于对照组。

治疗第 2 周期末与基线相比，试验组与对照组体重的变化值均无统计学意义，两组的变化值差异亦无统计学意义。无论是初治、复治还是所有患者，两组治疗前后体重的变化情况均无显著差异。

## 【药理毒理】

药理作用：

### 1、抗肿瘤作用

本品对吉田氏肉瘤、AH-130 腹水型肝癌、佐藤氏肺癌（大鼠）、S-180 肉瘤、Lewis 肺癌、Colon 26（小鼠）等各种皮下移植肿瘤，以及人胃癌、大肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、肾脏癌皮下移植肿瘤（裸鼠）具有抑制肿瘤增殖的作用。

此外，本品对 Lewis 肺癌肺转移模型及 L5178Y 肝转移模型（小鼠）具有延长存活期的作用，对人胃癌、大肠癌细胞移植模型（裸鼠）具有抑制肿瘤增殖的作用。

### 2、作用机制

本品是由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成的复方制剂，口服给药后替加氟在体内缓慢转变为 5-FU 而发挥抗肿瘤作用。

吉美嘧啶主要在肝脏分布，对 5-FU 分解代谢酶 DPD 具有选择性拮抗作用，从而使由替加氟转变成 5-FU 的浓度增加，继而使肿瘤内 5-FU 的磷酸化代谢产物 5-FUMP 以高浓度持续存在，增强了抗肿瘤作用。

奥替拉西钾口服给药后主要对消化道内分布的乳清酸磷酸核糖基转移酶有选择性拮抗作用，从而选择性地抑制 5-FU 转变为 5-FUMP。上述作用的结果使本品口服后抗肿瘤作用增强，但消化道毒性降低。

毒理研究：

急性毒性试验结果显示：小鼠的 LD<sub>50</sub> 为 441-551mg/kg，Beagle 犬的 LD<sub>50</sub> 为 53mg/kg。

长期毒性试验结果显示：本品对 SD 大鼠、Beagle 犬连续口服给药 13-52 周，主要毒性作用靶器官是骨髓造血干细胞。

## 【药代动力学】

### 1、药代动力学

#### （1）血药浓度

12 名癌症患者于餐后单次口服本品，剂量为 32-40mg/m<sup>2</sup>，根据血药浓度计算的药代动力学参数见下表：

表 1 药代动力学参数 (n=12, mean±S.D.)

Cmax (ng/ml)	Tmax (hr)	AUC(0-48h) (ng • hr/ml)	T1/2 (hr)	
替加氟	1971.0±269.0	2.4±1.2	28216.9±7771.4	13.1±3.1
5-FU	128.5±41.5	3.5±1.7	723.9±272.7	1.9±0.4
吉美嘧啶	284.6±116.6	2.1±1.2	1372.2±573.7	3.0±0.5
奥替拉西钾	78.0±58.2	2.3±1.1	365.7±248.6	3.0±1.4
氟尿酸	117.9±184.4	3.4±1.0	892.0±1711.7	3.8±1.6

给药后 72 小时内尿中各成份的累积排泄率分别为：吉美嘧啶 52.8%、替加氟 7.8%、奥替拉西钾 2.2%、代谢物氟尿酸 11.4%、5-FU 7.4%。

口服本品 25-200mg/人后，替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾和 5-FU 的 AUC 值和 Cmax 呈剂量依赖性上升。一日 2 次，连续 28 天口服本品 32~40mg/m<sup>2</sup>，分别于第 1、7、14、28 天测定血药浓度，结果显示血药浓度迅速达稳态。此外，连续给药后内源性尿嘧啶迅速减少，表明吉美嘧啶对 DPD 的可逆性抑制作用增强。

(2) 大鼠连续 7 天单用本品或与其他氟嘧啶类药物合用，与末次给药后 2 小时测定血浆中 5-FU 的血药浓度。结果显示，与 5-FU、替加氟、替加氟-尿嘧啶、卡莫氟、去氧氟尿苷、氟胞嘧啶合用后 5-FU 的浓度分别为单用本品组的 4.1 倍、8.1 倍、2.8 倍、5.7 倍、6.9 倍、2.3 倍，从而有可能使合用组的副作用增加。

(3) 肾功能正常和肾功能轻度损伤患者的 AUC 值如下表：

表 2 肾功能不同的患者口服本品后各组份的 AUC 值 (mean±S.D.)

Ccr 估计值 AUC (0-8hr)
>80mL/min
(n=17) 50~80 mL/min
(n=11)
替加氟 10060±1842 11320±2717
5-FU 541.2±174.8 812.4±244.9
吉美嘧啶 977.8±327.9 1278.0±306.6
奥替拉西钾 155.7±97.5 458.2±233.7

注：Cockcroft-Gault 公式：

肌酐清除率= (140-年龄) × 体重 (kg) / (72 × 血清肌酐值 (mg/dL) )

(对于女性应将上述数值 × 0.85)

2、蛋白结合

体外试验显示，处方中各成份及 5-FU 的人血清蛋白结合率分别为：替加氟 49-50%、吉美嘧啶 32-33%、奥替拉西钾 7-10%、5-FU 17-20%。

3、代谢酶

体外试验显示，参与由替加氟转变为 5-FU 的酶主要是人肝微粒体细胞色素 P450 中的 CYP2A6。

【贮藏】室温、密闭保存。

【包装】铝塑包装。20mg 规格（以替加氟计）：14 粒/盒，28 粒/盒，42 粒/盒

25mg 规格（以替加氟计）：12 粒/盒，24 粒/盒，36 粒/盒

【有效期】24 个月