

曲氟尿苷替匹嘧啶片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

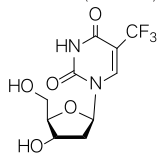
通用名称：曲氟尿苷替匹嘧啶片
英文名称：Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride Tablets
汉语拼音：Qufuniaogan Tipimiding Pian

【成份】

本品为复方制剂，主要成份为曲氟尿苷和盐酸替匹嘧啶

曲氟尿苷

化学名称：2'-脱氧-5-(三氟甲基)尿苷
化学结构式：



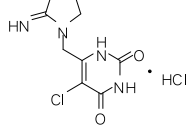
分子式：C₁₀H₁₁F₃N₂O₅

分子量：296.20

盐酸替匹嘧啶

化学名称：2,4(1H,3H)-嘧啶二酮,5-氯-6-[(2-氨基基-1-吡咯烷基)甲基]-,盐酸盐 (1:1)

化学结构式：



分子式：C₉H₁₁ClN₄O₂ · HCl

分子量：279.12

辅料：纤维素-乳糖、交联聚维酮、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为白色或类白色的薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

既往接受过氟嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，以及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子（VEGF）治疗、抗表皮生长因子受体（EGFR）治疗（RAS野生型）的转移性结直肠癌（mCRC）患者。

【规格】

- 每片含曲氟尿苷15mg与盐酸替匹嘧啶7.065mg
- 每片含曲氟尿苷20mg与盐酸替匹嘧啶9.420mg

【用法用量】

推荐剂量和服用方法

成人的推荐起始剂量约为35mg/m²/次，早晚餐后1小时内口服，每日两次，于每一个疗程的第1-5天和第8-12天口服，28天为一个疗程。应持续服用直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。根据体表面积（BSA）计算剂量（见表1）。最高剂量为80mg/次。

如果漏服，不得补服漏服的剂量。

表1 根据体表面积（BSA）计算起始剂量

起始剂量	BSA (m ²)	剂量 (mg) (每日2次)	每次片数 (每日2次)		每日总剂量 (mg)
			15mg/6.14mg	20mg/8.19mg	
35mg/m ²	< 1.07	35	1	1	70
	1.07-1.22	40	0	2	80
	1.23-1.37	45	3	0	90
	1.38-1.52	50	2	1	100
	1.53-1.68	55	1	2	110
	1.69-1.83	60	0	3	120
	1.84-1.98	65	3	1	130
	1.99-2.14	70	2	2	140
	2.15-2.29	75	1	3	150
	≥ 2.30	80	0	4	160

剂量调整

根据患者的安全性和耐受性调整剂量。

最多允许3次减量至最低剂量为20mg/m²/次，每日两次。在减量后不得增加剂量。

如果出现血液学和/或非血液学毒性，应根据表2、表3和表4的暂停、恢复和减量标准采取相应措施。

表2 针对骨髓抑制相关血液学毒性的暂停和恢复标准

参数	暂停标准	恢复标准 ^a
中性粒细胞计数	< 0.5×10 ⁹ /L	≥ 1.5×10 ⁹ /L
血小板计数	< 50×10 ⁹ /L	≥ 75×10 ⁹ /L

^a 无论是否符合暂停标准，恢复标准适用于所有患者下一个疗程的开始。

表3 针对血液学和非血液学不良反应的剂量调整

不良反应	建议的剂量调整
· 发热性中性粒细胞减少症 · 导致下一个疗程推迟超过一周的CTCAE*4级中性粒细胞减少症 (< 0.5×10 ⁹ /L) 或血小板减少症 (< 25×10 ⁹ /L)。 · CTCAE*非血液学3级或4级不良反应；不含经止吐治疗可控制的3级恶心和/或呕吐，或止泻有效的3级腹泻。	· 暂停直至毒性恢复至1级或基线水平。 · 重新开始治疗时，从前一个剂量水平降低5mg/m ² /次 (表4)。 · 允许减量至最低剂量20mg/m ² /次，每日两次。 · 减量后不得增加剂量。

*不良事件通用术语标准

表4 根据体表面积（BSA）减量

减少剂量	BSA (m ²)	剂量 (mg) (每日2次)	每次片数 (每日2次)		每日总剂量 (mg)
			15mg/6.14mg	20mg/8.19mg	
1级减量：35 mg/m ² 减至30mg/m ²					
30mg/m ²	< 1.09	30	2	0	60
	1.09 - 1.24	35	1	1	70
	1.25 - 1.39	40	0	2	80
	1.40 - 1.54	45	3	0	90
	1.55 - 1.69	50	2	1	100
	1.70 - 1.94	55	1	2	110
	1.95 - 2.09	60	0	3	120
25mg/m ²	2.10 - 2.28	65	3	1	130
	≥ 2.29	70	2	2	140
2级减量：30mg/m ² 减至25mg/m ²					
25mg/m ²	< 1.10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1.10 - 1.29	30	2	0	60
	1.30 - 1.49	35	1	1	70
	1.50 - 1.69	40	0	2	80
	1.70 - 1.89	45	3	0	90
	1.90 - 2.09	50	2	1	100
20mg/m ²	2.10 - 2.29	55	1	2	110
	≥ 2.30	60	0	3	120
3级减量：25mg/m ² 减至20mg/m ²					
20mg/m ²	< 1.14	20	0	1	40
	1.14 - 1.34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1.35 - 1.59	30	2	0	60
	1.60 - 1.94	35	1	1	70
	1.95 - 2.09	40	0	2	80
	2.10 - 2.34	45	3	0	90
	≥ 2.35	50	2	1	100

^a每日总剂量为50mg时，患者应早上服用20mg/8.19mg一片，晚上服用15mg/6.14mg两片。

特殊患者人群

肝功能异常

· 轻度肝功能异常

对于轻度肝功能异常患者不建议调整起始剂量（见【药代动力学】）。

· 中度或重度肝功能异常

尽管基于非常有限的证据，因为基线中度肝功能异常患者中的3级或4级高胆红素血症的发生率较高，对于基线中度或重度肝功能异常（美国国家癌症研究所[NCI]标准C和D组，总胆红素>1.5×ULN）的患者不建议使用本品（见【注意事项】和【药代动力学】）。

肾功能异常

· 轻度肾功能异常（CLcr60-89mL/min）或中度肾功能异常（CLcr30-59mL/min）

对于轻度或中度肾功能异常患者不建议调整起始剂量（见【注意事项】和【药代动力学】）。

· 重度肾功能异常（CLcr<30mL/min）或终末期肾病

对于重度肾功能异常或终末期肾病患者不建议使用本品，因为尚无针对这些数据的数据（见【注意事项】）。

儿童患者

转移性结直肠癌儿童患者使用曲氟尿苷替匹嘧啶片的安全性和有效性尚未确立。

老年患者

对于年龄≥65岁的患者，无需调整起始剂量。对于年龄>75岁患者的有效性和安全性数据有限。

【不良反应】

1. 临床研究中的不良反应

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由曲氟尿苷替匹嘧啶片引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

全球III期临床试验安全性（RECOURSE）

RECOURSE研究是一项在既往有治疗史的转移性结直肠癌患者中进行的随机（2:1）、双盲、安慰剂对照临床试验，该研究中533名患者（中位年龄为63岁；61%为男性患者；57%为白人，35%为亚洲人，1%为黑人）接受了曲氟尿苷替匹嘧啶片单药治疗，起始剂量为35mg/m²/次，每日早晚餐后口服两次，于每一个疗程的第1-5天和第8-12天口服，28天为一个疗程。曲氟尿苷替匹嘧啶片的平均治疗时间为12.7周。

接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的患者中最常见（所有级别的发生率≥10%）且发生率高于安慰剂组的不良反应及实验室检查结果异常为贫血、中性粒细胞减少症、乏力/疲乏、恶心、血小板减少症、食欲下降、腹泻、呕吐、腹痛和发热。在RECOURSE研究中，3.6%的患者因不良事件而停用本品，13.7%的患者需要减量。导致减量的最常见不良反应是中性粒细胞减少症、贫血、发热性中性粒细胞减少症、疲乏和腹泻。

表5 RECOURSE研究中发生率≥5%且与安慰剂组发生率之差>2%的不良反

不良反应	本品组 (N=533)		安慰剂组 (N=265)	
	所有级别	3级-4级*	所有级别	3级-4级*
胃肠道系统疾病				
恶心	48%	2%	24%	1%
腹泻	32%	3%	12%	<1%
呕吐	28%	2%	14%	<1%
腹痛	21%	2%	18%	4%
口腔黏膜炎	8%	<1%	6%	0%
全身性疾病及给药部位各种反应				
乏力/疲乏	52%	7%	35%	9%
发热	19%	1%	14%	<1%
代谢及营养类疾病				
食欲下降	39%	4%	29%	5%
各类神经系统疾病				
味觉障碍	7%	0%	2%	0%
皮肤及皮下组织类疾病				
脱发	7%	0%	1%	0%

* 在美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）4.03版中无4级恶心，腹痛或疲乏的定义。

表6 RECOURSE研究的实验室检查结果异常

实验室检查参数	本品组 (N=533*)			安慰剂组 (N=265*)		
	所有级别	3级	4级	所有级别	3级	4级
血液及淋巴系统疾病						
贫血 ^a	77%	18%	N/A ^b	33%	3%	N/A
中性粒细胞减少症	67%	27%	11%	1%	0%	0%
血小板减少症	42%	5%	1%	8%	<1%	<1%

^a 百分率是基于基线后采集血样的患者人数，可能小于533（本品组）或265（安慰剂组）

^b 根据临床标准报告了一起4级贫血的报告。

在RECOURSE研究中，接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的患者中的感染发生率（27%）高于与安慰剂组（15%）。在接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的患者中发生率高于安慰剂组的最常见的感染为鼻咽炎（4%对比2%）和尿路感染（4%对比2%）。

在RECOURSE研究中，接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的患者中的肺栓塞发生率（2%）高于安慰剂组（0%）。

亚洲III期临床试验安全性（TERRA）

在中国、韩国和泰国进行的一项多中心、随机、双盲、III期研究（TERRA）中，评估了曲氟尿苷替匹嘧啶片的安全性。共有406例患者随机（2:1）至两个治疗组。共271例患者（中位年龄为58岁；所有患者都是亚洲人/东方人，中国、韩国和泰国的患者比例为75.3%、20.3%、4.4%）接受了本品治疗。起始剂量为35mg/m²/次，每日早晚餐后口服两次，于每一疗程的第1-5天和第8-12天口服，28天为一疗程。平均治疗时间为14.9周。

接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的患者中最常见（所有级别的发生率≥10%）且发生率高于安慰剂组的不良反应及实验室检查结果异常为贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、恶心、血小板减少症、食欲下降、疲乏、呕吐、腹泻和血红蛋白升高。在TERRA研究中，10%的患者因不良事件而停用曲氟尿苷替匹嘧啶片。

表7 TERRA研究中发生率≥5%且与安慰剂组发生率之差>2%的不良反

不良反应	本品组 (N=271)		安慰剂组 (N=135)	
	所有级别	3级以上*	所有级别	3级以上*
胃肠道系统疾病				
恶心	38%	<1%	15%	<1%
呕吐	22%	1%	10%	<1%
腹泻	20%	<1%	4%	<1%
消化不良	6%	0%	3%	0%
全身性疾病及给药部位各种反应				
疲乏	26%	2%	14%	3%
乏力	11%	<1%	8%	<1%
感染及侵袭类疾病				
上呼吸道感染	5%	<1%	2%	0%
各类检查				
血红蛋白升高	19%	5%	9%	6%
结合胆红素升高	6%	<1%	3%	<1%
代谢及营养类疾病				
食欲下降	30%	<1%	16%	2%
各类神经系统疾病				
头晕	9%	0%	4%	0%
头痛	5%	<1%	3%	0%

*不良事件通用术语标准（CTCAE）4.03版中无4级恶心，疲乏或头痛的定义。

表8 TERRA研究的实验室检查结果异常

实验室检查参数	本品组 (N=271*)			安慰剂组 (N=135*)		
	所有级别	3级	4级	所有级别	3级	4级
血液及淋巴系统疾病						
贫血	78%	18%	NA	39%	6%	NA
血小板减少症	36%	2%	<1%	8%	<1%	<1%
白细胞减少症	71%	20%	1%	3%	0%	0%
中性粒细胞减少症	68%	27%	6%	<1%	0%	0%

^a 百分率是基于基线后采集血样的患者人数，可能小于271（本品组）或135（安慰剂组）

在TERRA研究中，接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的中国患者最常见（所有级别的发生率≥10%）且发生率高于安慰剂组的不良反应及实验室检查结果异常为贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、恶心、血小板减少症、食欲下降、呕吐、血红蛋白素升高、疲乏、腹泻和乏力。

2、上市后使用经验

首次上市后累计收到35例（35件）间质性肺疾病的报告，估计发生率为34/100,000。

【禁忌】

对本品成份有超敏反应的患者禁用。

【注意事项】

骨髓抑制

曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗导致骨髓抑制的发生率增加，包括贫血、中性粒细胞减少症、白细胞减少症和血小板减少症。为了监测毒性反应必须在开始治疗开始之前以及根据需要检测全血细胞计数，至少在每一个疗程开始之前检测。

如果中性粒细胞绝对计数 $<1.5\times 10^9/L$ 、或血小板计数 $<75\times 10^9/L$ 、或有既往治疗未消退的3或4级非血液学临床相关性，则不应开始曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗。

接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的患者中有严重感染的报告。鉴于大多数为与骨髓抑制相关的报告，应密切监测患者的病情，并按临床指征采取适当处理措施，如采取给予抗菌药物或粒细胞集落刺激因子（G-CSF）的治疗。在RECOURSE研究中，曲氟尿苷替匹嘧啶片组中的9.4%患者接受了G-CSF的治疗。

胃肠道毒性

曲氟尿苷替匹嘧啶片导致恶心、呕吐和腹泻等胃肠道毒性的发生率增加。

应密切监测具有恶心、呕吐、腹泻和其他胃肠道毒性症状的患者，并且应按临床指征采取止吐、止泻和其他措施（例如补充液体和电解质）。根据需要进行调整剂量，例如延迟给药和/或减量（见【用法用量】）。

肾功能异常

不建议重度肾功能异常或终末期肾病患者（肌酐清除率 $[Cl_{Cr}]<30mL/min$ 或需要透析）使用本品，因为尚无这些患者使用曲氟尿苷替匹嘧啶片的数据。

与肾功能正常（ $Cl_{Cr}\geq 90mL/min$ ）或轻度肾功能异常（ $Cl_{Cr}60\text{--}89mL/min$ ）的患者相比，中度肾功能异常（ $Cl_{Cr}30\text{--}59mL/min$ ）患者中发生≥3级不良事件（AE）、严重不良事件、延迟给药和减量的发生率更高（差异至少为5%）。此外，与肾功能正常或轻度肾功能异常的患者相比，中度肾功能异常患者中的曲氟尿苷和盐酸替匹嘧啶的暴露量较高。应增加对中度肾功能异常患者的血液学毒性的监测频率。

肝功能异常

尽管基于非常有限的数​​据，因为基线中度肝功能异常患者中的3级或4级高胆红素血症的发生率较高，对于基线中度或重度肝功能异常（美国国家癌症研究所[NCI]标准C和D组，总胆红素 $>1.5\times ULN$ ）的患者不建议使用曲氟尿苷替匹嘧啶片（见【药代动力学】）。

蛋白尿

开始曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗之前和治疗期间建议采用试纸尿液分析监测蛋白尿。

乳糖不耐受

本品含乳糖。伴有罕见的半乳糖不耐受性遗传性疾病、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不得使用本品。

对驾驶车辆和操作机器能力的影响

曲氟尿苷替匹嘧啶片对驾驶和操作机器能力的影响很小。治疗期间可能会出现疲乏、头晕或不适。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无孕妇使用曲氟尿苷替匹嘧啶片的数据。根据其作用机制，怀孕期间服用曲氟尿苷，可能导致胎儿的先天性畸形。动物研究中显示曲氟尿苷替匹嘧啶片具有生殖毒性（见【药理毒理】）。

哺乳

尚不清楚曲氟尿苷替匹嘧啶片或其代谢产物是否经人乳汁排泄。动物研究表明，曲氟尿苷、盐酸替匹嘧啶和/或其代谢产物经乳汁排泄（见【药理毒理】）。无法排除曲氟尿苷替匹嘧啶片对母乳喂养婴儿的风险，治疗期间以及末次给药之后一天必须停止哺乳。

避孕

根据动物研究结果，孕妇服用曲氟尿苷，可能导致对胎儿的伤害。育龄妇女在曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗期间和治疗后6个月内应避免怀孕。因此，有生育能力的妇女在此期间应采取高度有效的避孕措施。目前尚不清楚本品是否降低激素类避孕药的作用，因此使用激素类避孕药的妇女应添加屏障避孕方法。

有生育能力伴侣的男性应在治疗期间和治疗后6个月内采取有效的避孕措施。

生育能力

尚无曲氟尿苷替匹嘧啶片影响人类生育能力的数​​据。动物研究结果表明，不会对雄性和雌性动物的生育能力产生影响（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

转移性结直肠癌儿童患者使用曲氟尿苷替匹嘧啶片的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

在RECOURSE研究中，有533名患者接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗；44%为65岁以上，而7%为75岁以上。65岁以上患者对比年轻患者，在有效性上未观察到总体差异，不建议根据年龄对本品的起始剂量进行调整。

与未满65岁的患者相比，接受曲氟尿苷替匹嘧啶片治疗的65岁以上患者的下列发生率更高：3级或4级中性粒细胞减少（48%对比30%），3级贫血（26%对比12%），3级或4级血小板减少（9%对比2%）。

【药物相互作用】

曲氟尿苷是胸苷磷酸化酶的底物，且不被细胞色素P450（CYP）酶代谢。替匹嘧啶在人的肝脏或肝细胞中均不会被代谢。

体外研究表明，曲氟尿苷、替匹嘧啶和FTY不抑制CYP酶，对CYP1A2、CYP2B6或CYP3A4/5均无诱导作用。

体外研究表明，曲氟尿苷并非人摄取性和外排性转运体的抑制剂或底物。

【用药过量】

临床试验中曲氟尿苷替匹嘧啶片的最大给药剂量为180mg/m²/日。

报告的与用药过量相关的药物不良反应与已确定的安全性特征一致。

用药过量的主要预期并发症是骨髓抑制。

对于用药过量，尚无已知的解毒剂。

对于用药过量的医疗管理，应包括旨在纠正临床表现和预防其可能发生的并发症的常规治疗和支持性医疗干预。

【药理毒理】

药理作用

曲氟尿苷替匹嘧啶包括曲氟尿苷（胸腺嘧啶核苷酸类似物）和替匹嘧啶（胸苷磷酸化酶抑制剂），二者摩尔比为1:0.5（重量比为1：0.471）。替匹嘧啶通过抑制参与曲氟尿苷代谢的胸苷磷酸化酶而增加曲氟尿苷的暴露。

曲氟尿苷被摄取进入癌细胞，可掺入DNA，干扰DNA合成和抑制细胞增殖。曲氟尿苷/替匹嘧啶在KRAS野生型和突变型的人结肠直肠癌异种移植瘤小鼠模型上显示出抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性：曲氟尿苷/替匹嘧啶Ames试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验的结果均为阳性。

生殖毒性：

动物试验显示，曲氟尿苷/替匹嘧啶对雄性大鼠生育力未见影响，雌性大鼠可见剂量相关的黄体数和着床数增加，但对雌性大鼠生育能力未见影响。

雌性大鼠于器官形成期每天1次经口给予曲氟尿苷/替匹嘧啶15、50、150mg/kg（以曲氟尿苷计），曲氟尿苷≥50mg/kg（约为临床剂量（35mg/m²，每日2次）时暴露量的0.33倍）引起胎仔体重降低，曲氟尿苷150mg/kg（约为临床剂量（35mg/m²，每日2次）时暴露量的0.92倍）引起胚胎致死和结构异常（扭曲尾、腭裂、缺损/趾、全身水肿、大血管变化和骨骼异常）。

哺乳期大鼠给予¹⁴C标记的曲氟尿苷和¹⁴C标记的替匹嘧啶，乳汁中可检测到放射性。乳汁中来源于曲氟尿苷的放射性在给药后1小时的暴露水平约为母体血浆的50%，药后12小时，可达到母体血浆水平，乳汁中来源于替匹嘧啶的放射性在给药后2小时的暴露水平高于血浆水平，至少维持到药后12小时。

致癌性：尚未进行曲氟尿苷/替匹嘧啶的致癌性研究。

其他毒性：曲氟尿苷≥50mg/kg（约为临床剂量（35mg/m²，每日2次）时暴露量的0.33倍）引起大鼠牙齿毒性，包括白化、破损和咬合不正（成釉细胞、乳头层细胞和成牙质细胞的退化和紊乱）。

【药代动力学】

当剂量范围是15（0.43倍推荐剂量）-35mg/m²时，每日2次给药后曲氟尿苷的全身暴露（浓度曲线下面积，AUC）的增加超过剂量增加比例。

稳态时曲氟尿苷AUC_{0-12h}的蓄积为3倍，峰浓度（C_{max}）的蓄积为2倍，而替匹嘧啶未观察到蓄积。

本品以35mg/m²单次给药后，与单用曲氟尿苷35mg/m²相比，曲氟尿苷的AUC_{0-12h}均值增加37倍，C_{max}增加22倍，且变异性降低。

吸收

癌症患者以35mg/m²单次口服本品后，曲氟尿苷的血药浓度达到峰值的平均时间（T_{max}）约为2小时。

食物影响

与空腹患者相比，癌症患者在给予高脂肪、高热量餐的情况下，以35mg/m²单剂量口服本品，曲氟尿苷C_{max}，替匹嘧啶C_{max}和AUC降低约40%，但未改变曲氟尿苷AUC。

分布

曲氟尿苷主要与人血清白蛋白结合。在体外，人血浆中曲氟尿苷与蛋白的结合率大于96%，与药物浓度及是否存在替匹嘧啶无关。替匹嘧啶的血浆蛋白结合率低于8%。

消除

单剂量给予本品35mg/m²，曲氟尿苷的平均消除半衰期（t_{1/2}）为1.4小时，替匹嘧啶为2.1小时。稳态时曲氟尿苷平均消除半衰期为2.1小时，替匹嘧啶为2.4小时。

代谢

曲氟尿苷和替匹嘧啶不被细胞色素P450（CYP）酶代谢。曲氟尿苷主要是通过胸苷磷酸化酶代谢排除形成一个无活性代谢产物，5-（三氟甲基）尿嘧啶（FTY）。在血浆或尿中未检测到其它主要代谢物。

排泄

单次口服含¹⁴C-曲氟尿苷的本品（60mg）后，放射性总累积排泄量是给药剂量的60%。24小时内大部分回收的放射性以FTY和曲氟尿苷葡萄糖苷酸异构体经尿液消除（剂量的55%），并且二者经粪便和呼出气体的排泄均小于3%。尿液和粪便中回收的曲氟尿苷原型药物低于给药剂量的3%。

单次口服含¹⁴C-盐酸替匹嘧啶的本品（60mg）后，回收的放射性为给予剂量的77%，其中27%经尿排泄和50%经粪便排泄。替匹嘧啶是主要成分，6-HMU是尿液和粪便中的主要代谢产物。

特殊人群

年龄、性别和种族

根据群体药代动力学分析，年龄、性别或种族（白种人或亚裔）对曲氟尿苷或替匹嘧啶的药代动力学未产生有临床意义的影响。

一项15例中国实体瘤患者中开展的药代动力学研究（35mg/m²）中，未发现曲氟尿苷的药代动力学特征存在种族差异。

肾功能异常

在RECOURSE研究中，采用Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率，与肾功能正常（ $Cl_{Cr}\geq 90mL/min$ ）的患者相比，轻度肾功能异常患者（ $Cl_{Cr}=60\text{--}89mL/min$ ）在稳态时曲氟尿苷的AUC估计值高出31%，中度肾功能异常患者（ $Cl_{Cr}=30\text{--}59mL/min$ ）

高出43%。与肾功能正常的患者相比，轻度肾功能异常患者的替匹嘧啶AUC估计均值高出34%，中度肾功能异常患者高出65%。尚未对严重肾功能异常（ $Cl_{Cr}<30mL/min$ ）或末期肾病患者的曲氟尿苷和替匹嘧啶的药代动力学进行研究。

肝功能异常

在轻度肝功能异常（总胆红素≤ULN且AST >ULN或总胆红素>1.5至≤1.5倍ULN且任何AST）、中度肝功能异常（总胆红素>1.5至≤3倍ULN且任何AST）和肝功能正常（总胆红素和AST≤ULN）患者中，未观察到曲氟尿苷和替匹嘧啶的平均暴露量出现具有临床意义的差异。但6例中度肝功能异常患者中有5例出现3级或4级胆红素水平升高，未在重度肝肾功能异常者中对曲氟尿苷和替匹嘧啶的药代动力学进行研究。

【贮藏】

密封，30℃以下保存。

【包装】

双铝泡罩包装，外套聚酯/聚乙烯/铝/聚乙烯药用复合袋密封，每袋内置固体药用纸袋装硅胶干燥剂。

（1）7片/板，2板/袋，1袋/盒；

（2）10片/板，2板/袋，1袋/盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH11792021。

【批准文号】

（1）曲氟尿苷15mg与盐酸替匹嘧啶7.065mg；国药准字H20213714。

（2）曲氟尿苷20mg与盐酸替匹嘧啶9.420mg；国药准字H20213715。

【药品上市许可持有人】

名称：正大天晴药业集团股份有限公司

注册地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062

联系方式：0518-85804002

健康咨询热线：4007885028

传 真：0518-85806524

网 址：http://www.cttg.com

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：连云港市新浦区巨龙北路8号

邮政编码：222006

联系方式：0518-85804002

健康咨询热线：4007885028

传 真：0518-85806524

网 址：http://www.cttg.com